

Malattie genetiche umane

Provocate da geni localizzati su cromosomi sessuali

Emofilia e Daltonismo

Provocate da geni localizzati su autosomi

Acondroplasia, Fenilchetonuria, Albinismo, Galattosemia

Provocate da mutazioni cromosomiche e genomiche

sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di Klinefelter

Provocate da geni localizzati su cromosomi sessuali

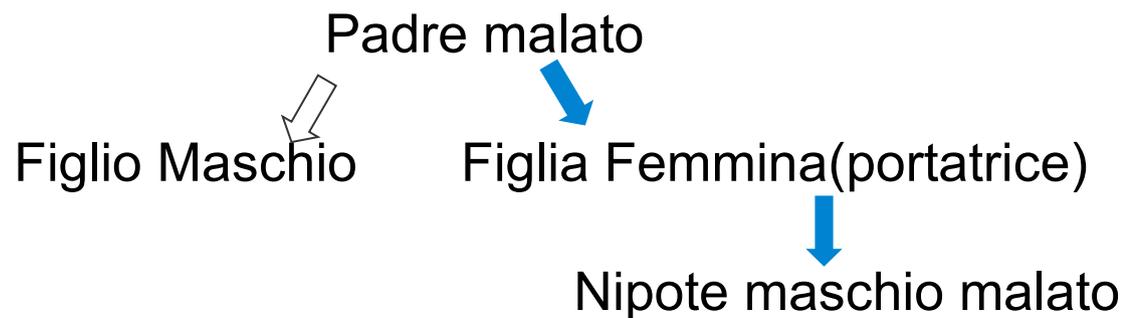
Emofilia

anomalia nella catena di reazioni che portano alla coagulazione del sangue sono note 2 forme principali: A e B entrambe causate da alleli recessivi localizzati sul cromosoma X. L'emofilia si manifesta principalmente nei maschi, poiché la condizione di omozigosi recessiva nelle femmine è estremamente rara

Daltonismo

la forma principale della malattia è caratterizzata dalla incapacità di distinguere il rosso dal verde. Il gene relativo (recessivo) è localizzato sul cromosoma X, analogamente all'emofilia la malattia si manifesta principalmente nei maschi

Trasmissione delle malattie recessive legate all' X:



Trasmesso: ↓
Non trasmesso: ↓

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE

E' un disordine recessivo legato al sesso, talora definito distrofia muscolare **pseudoipertrofica**. La condizione distrofica è presente alla nascita, ma la malattia si rende di solito evidente tra i 3 e i 5 anni di età. I bambini cadono di frequente, e hanno difficoltà a correre, saltare. Nei bambini più piccoli, i muscoli dei polpacci possono apparire di consistenza aumentata, in seguito il muscolo viene rimpiazzato da tessuto adiposo e connettivo.

Altre malattie legate a caratteri autosomici

Provocate da geni localizzati su autosomi

Quelle più facilmente analizzabili sono le malattie che coinvolgono mutazioni di un solo gene

se il carattere mutato è dominante ogni individuo portatore avrà il fenotipo malato;

se il carattere mutato è recessivo solo l'omozigote avrà il fenotipo malato;
l'eterozigote sarà portatore.

Malattie determinate da mutazioni su geni autosomici:

Acondroplasia, forma di nanismo (dominante)

Fenilchetonuria, incapacità di metabolizzare Fenilalanina (recessivo)

Albinismo, incapacità di sintetizzare la melanina recessivo

Galattosemia, incapacità di metabolizzare il galattosio recessivo

Talassemia

È caratterizzata dalla produzione di globuli rossi anormali più piccoli incapaci di ben trasportare l'ossigeno e per di più sopravvivono meno del normale. Lo stato di portatore sano ha una normale aspettativa di vita, la “ alfa talassemia maior“ porta inevitabilmente alla morte. L'organismo produce un numero più alto di globuli rossi, espandendo il midollo osseo e aumentando l'assorbimento intestinale del ferro.

Fibrosi Cistica

La fibrosi cistica (CF) è una malattia **monogenetica** caratterizzata dall'infezione cronica delle vie aeree, insufficienza pancreatica esocrina, anormale degenerazione delle ghiandole sudoripare e disfunzione urogenitale. La CF è una malattia autosomica recessiva che consegue a mutazioni in un gene localizzato sul cromosoma 7 .

Provocate da mutazioni cromosomiche e genomiche

Le Monosomie

assetto cromosomico in cui invece di 23 coppie di omologhi si hanno 22 coppie ed 1 spaiato, la monosomia per qualunque autosoma è mortale in utero, individui con 22 coppie di autosomi ed 1X sono donne con sindrome di Turner, fenotipo di bassa statura, sterili e con collo largo

Trisomie

assetto cromosomico in cui si trovano 23 coppie di omologhi + 1 cromosoma spaiato **le uniche trisomie autosomiche vitali sono la 21** (sindrome di Down) **la 13 e la 18** (gli individui affetti sono severamente malformati e raramente sopravvivono al primo anno) esempi di trisomie per cromosomi sessuali sono: la sindrome di Klinefelter (XXY) maschi con aspetto longilineo e ritardo mentale. Assetto XYY, maschi, fertili, talvolta con comportamento violento

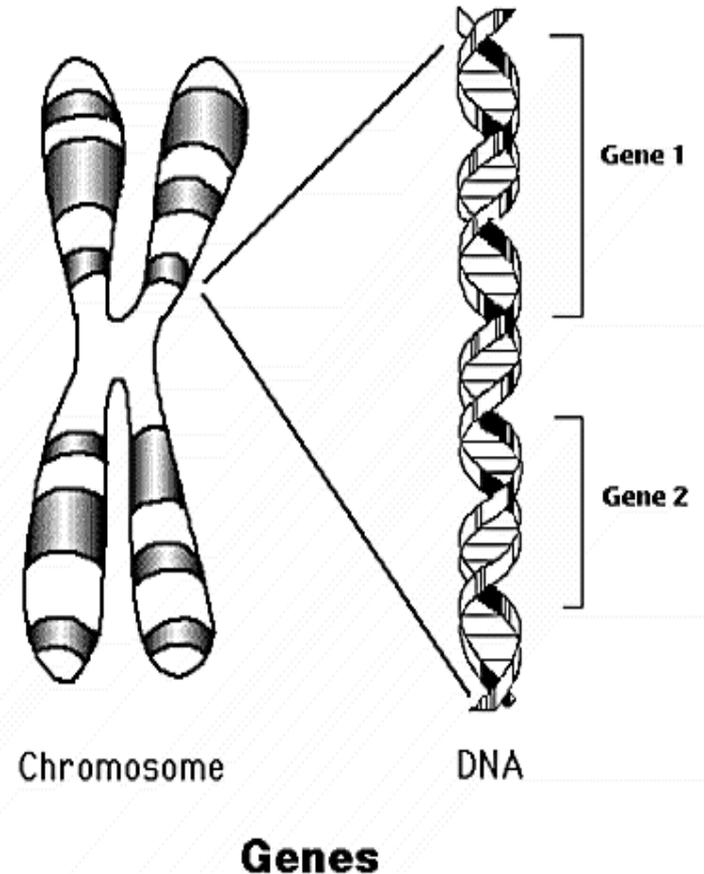
ANEUPLOIDIA

MONOMIE e TRISOMIE

- CELLULE NEOPLASTICHE: aneuploidia estrema, con anomalie cromosomiche multiple
- **CAUSE DI ANEUPLOIDIA:**
- **NON-DISGIUNZIONE:** incapacità di cromosomi separati di appaiarsi durante la prima divisione meiotica, o dei cromatidi fratelli appaiati di separarsi nella seconda divisione meiotica. I due cromosomi o cromatidi congiunti migrano ad un polo e vengono inclusi in una sola cellula figlia, mentre l'altra avrà materiale genetico in meno
- **RITARDO ANAFASICO:** ritardata migrazione del cromosoma durante l'anafase, conseguente perdita del cromosoma. Mancata incorporazione di un cromosoma nel nucleo di una delle cellule figlie.

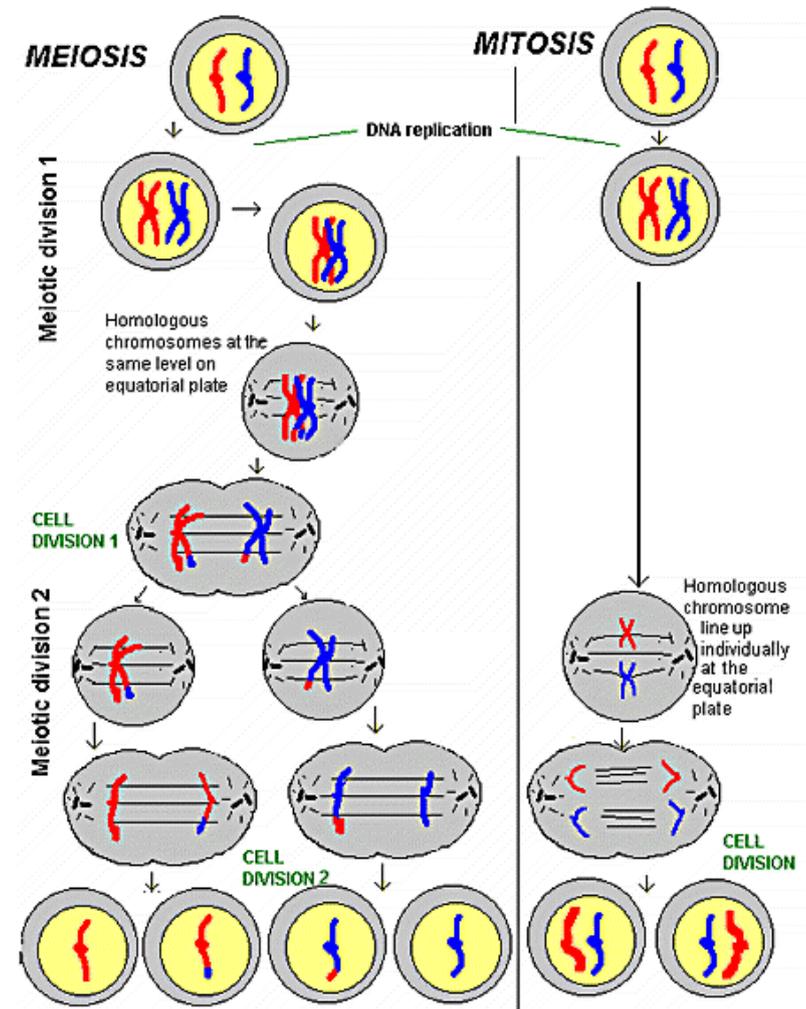
Gravità delle anomalie cromosomiche

- La gravità è correlata al tipo di cromosoma e alla quantità di geni interessati
- Tanto più grave è lo sbilanciamento cromosomico tanto più precoce sarà l'interruzione di gravidanza
- nei casi di anomalie bilanciate
- Il problema non si pone per il soggetto portatore
- ma riguarda la sua discendenza...

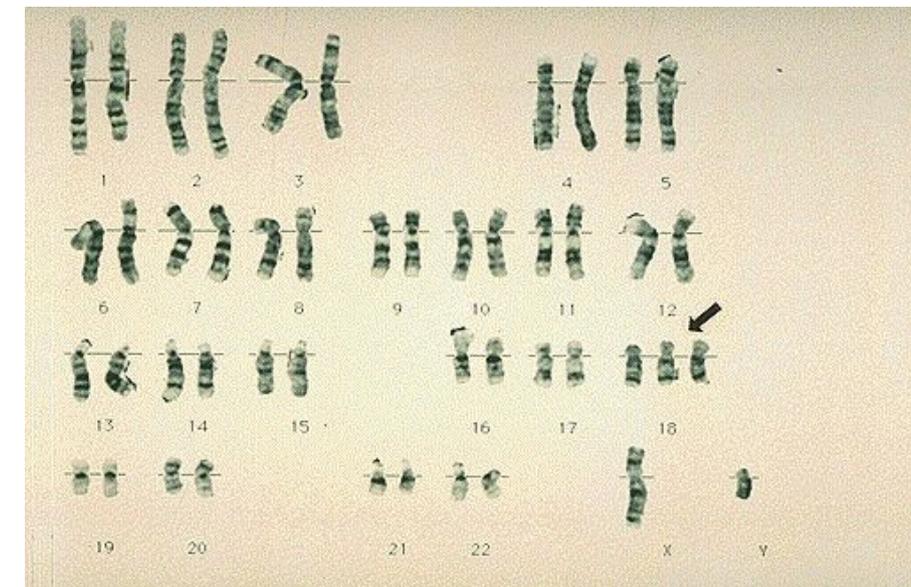
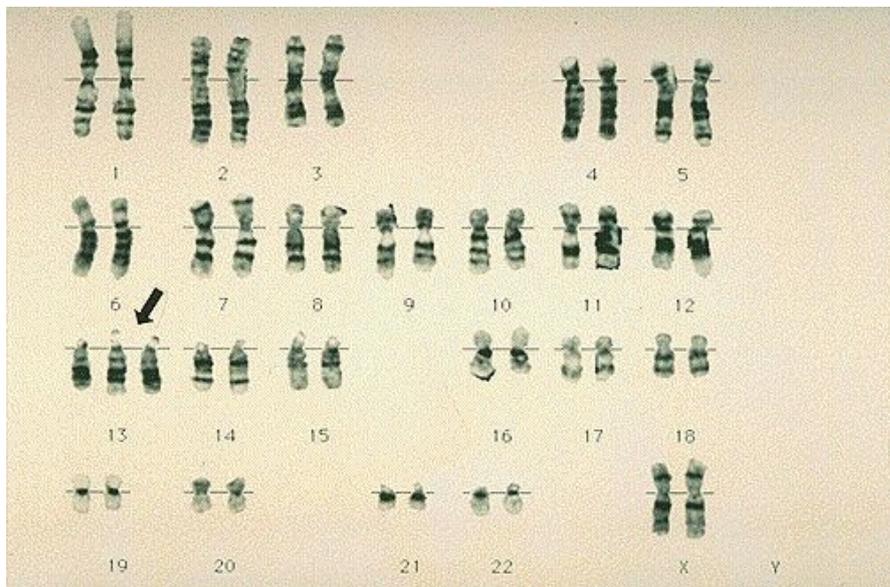
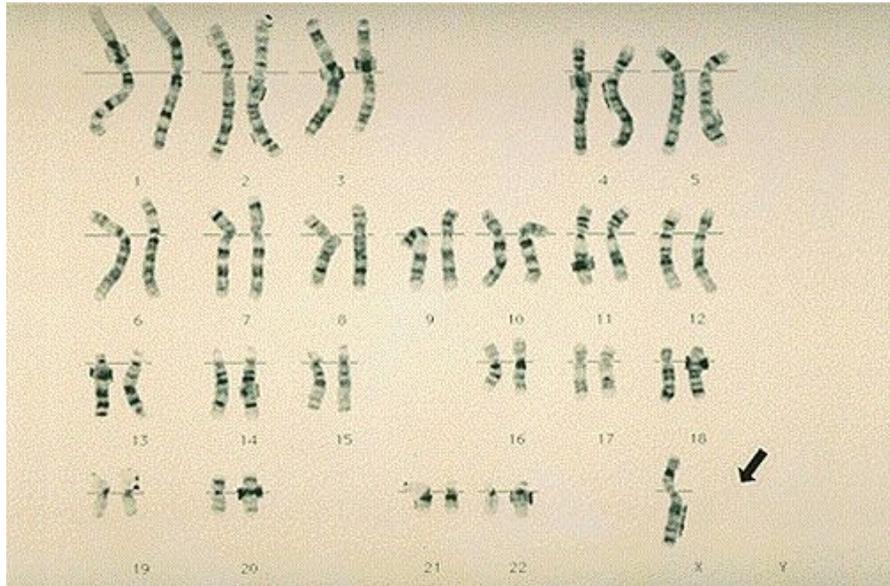


La frequenza delle anomalie cromosomiche è:

- Direttamente correlata con l'età materna
- Inversamente correlata con l'epoca gestazionale



Aneuploidie più frequenti alla nascita

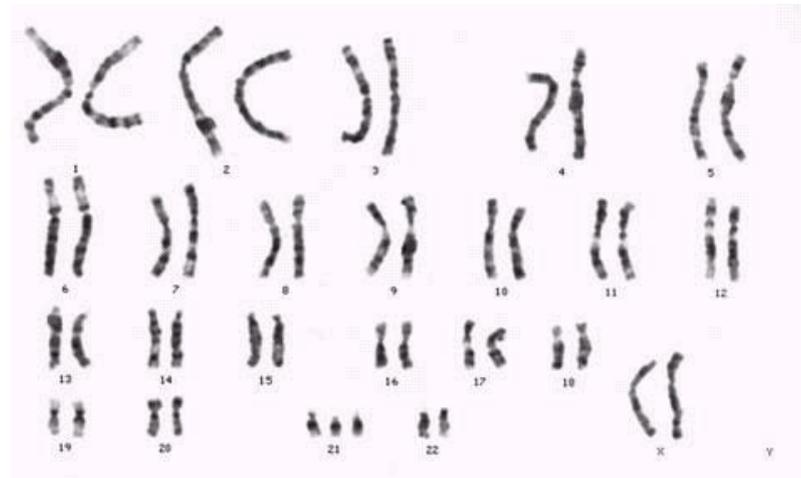
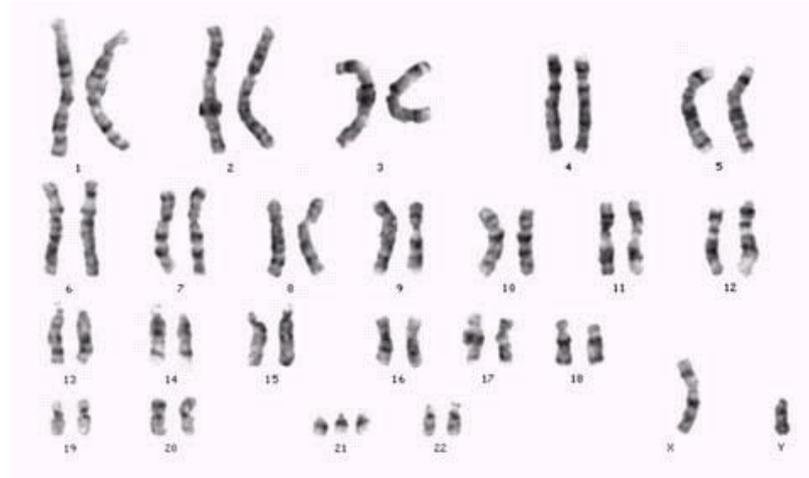
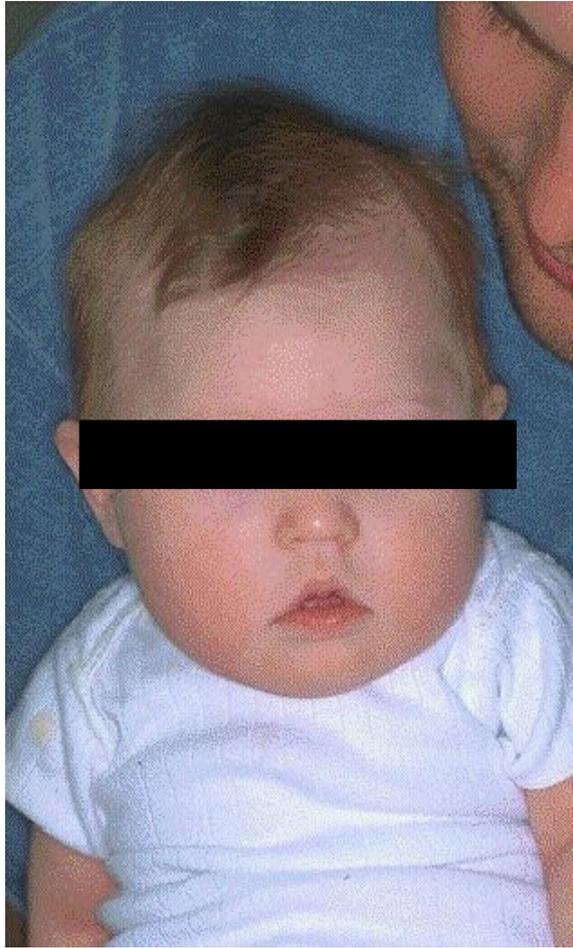


Malattie dovute ad aberrazioni cromosomiche.

1. ANEUPLOIDIE (anomalie numeriche)

- sindrome di Down**
- sindrome di Klinefelter**
- sindrome di Turner**
- sindrome del Cri Du Chat**

Sindrome di Down.

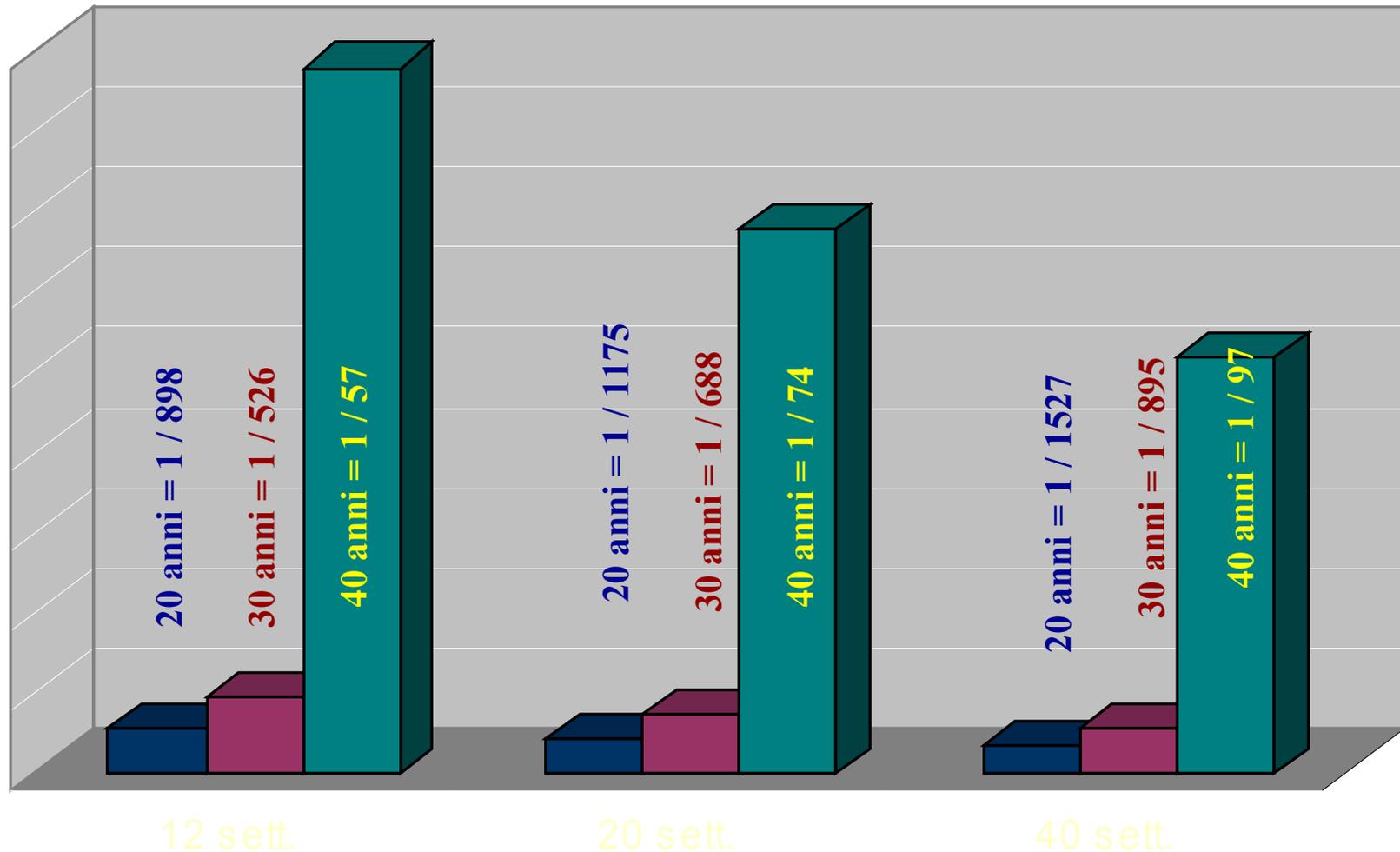


⇒ E' causata dalla non disgiunzione dei cromosomi della 21° coppia. Gli individui con tale sindrome hanno in tutte le loro cellule un cromosoma 21 in più (la sindrome è infatti nota anche col nome di **trisomia del cromosoma 21**). Fenotipicamente essi hanno palpebre anomale, naso schiacciato, lingua larga e mani corte e robuste; generalmente sono di statura bassa e talora presentano gravi problemi mentali e malformazioni cardiache

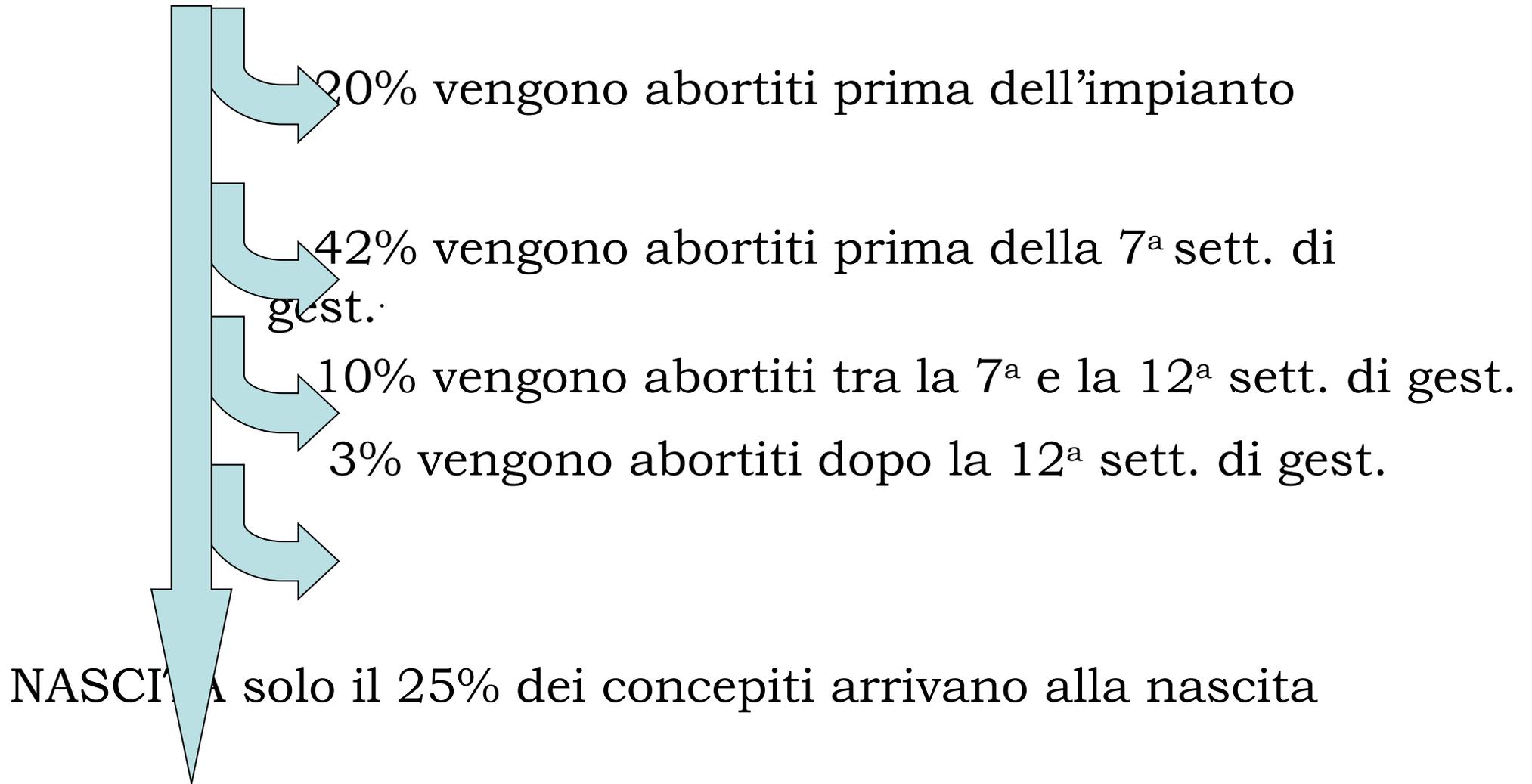
Rischio di trisomia 21

In relazione all'età materna e all'epoca gestazionale

Modificato da Snijders, 1994

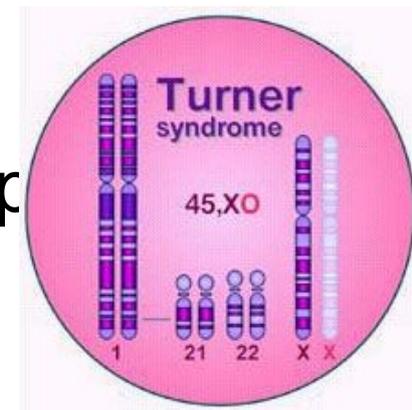
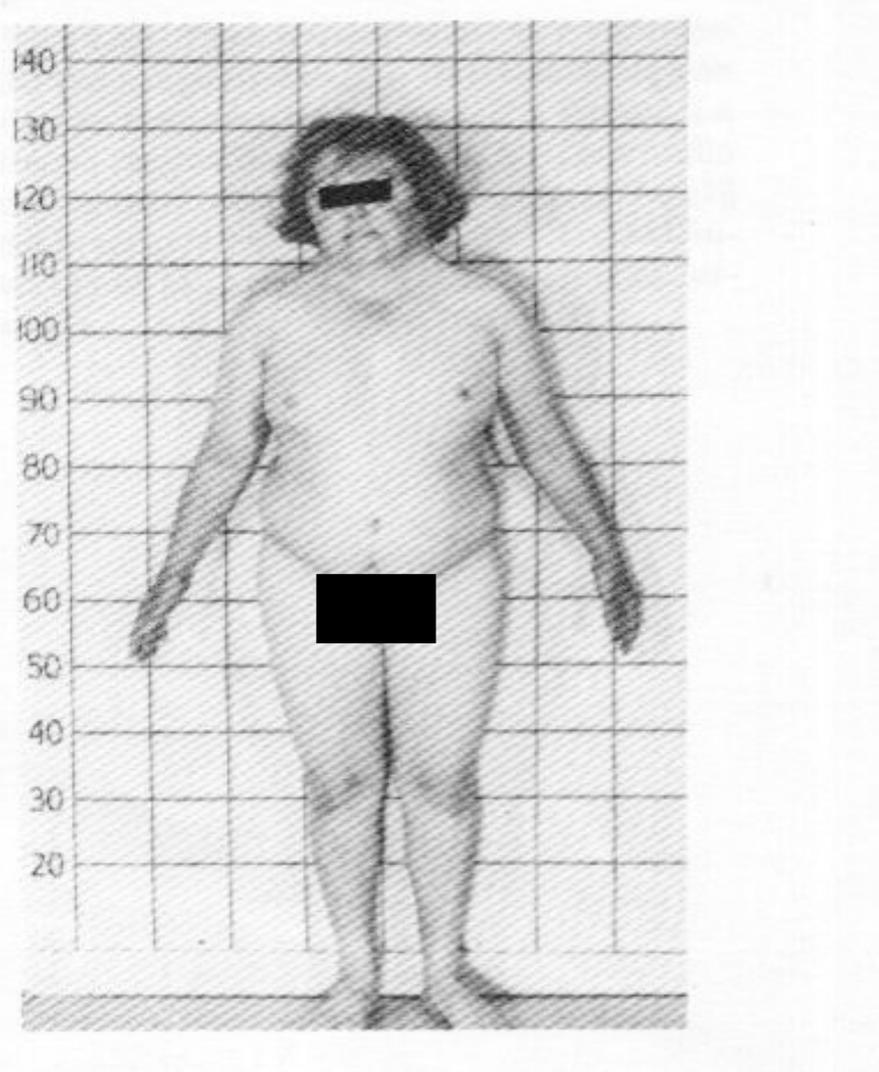


Concepimento



Sindrome di Turner.

- bassa statura
- pterigio del collo
- torace a scudo
- gomito valgo
- mamelle iposviluppate



⇒ La sindrome di Turner è causata dalla non disgiunzione dei cromosomi sessuali nella formazione dei gameti, con il risultato che dallo zigote si origina una femmina ha un cromosoma sessuale in meno. Il suo genotipo è così **XO** invece che XX.

Sindrome di Klinefelter.

- ginecomastia
- sproporzione degli arti
- ipogonadismo
- problemi di comportamento

⇒ Gli individui colpiti hanno tre cromosomi sessuali e la malattia si manifesta con difetti evidenti. E' causata dalla non disgiunzione dei cromosomi sessuali, con il risultato di un maschio con un cromosoma x in più. Questi individui hanno il genotipo **XXY** invece che XY.

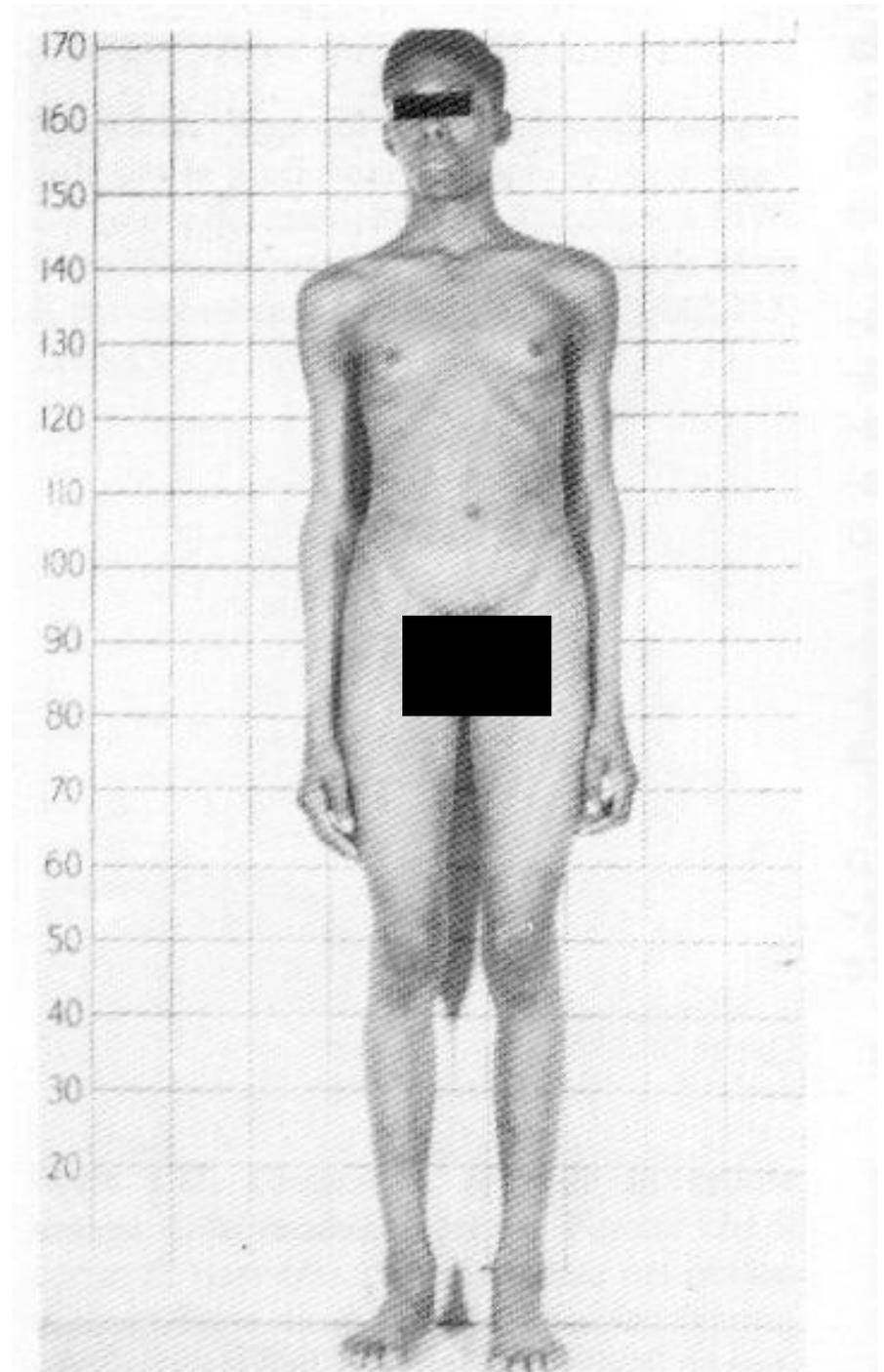
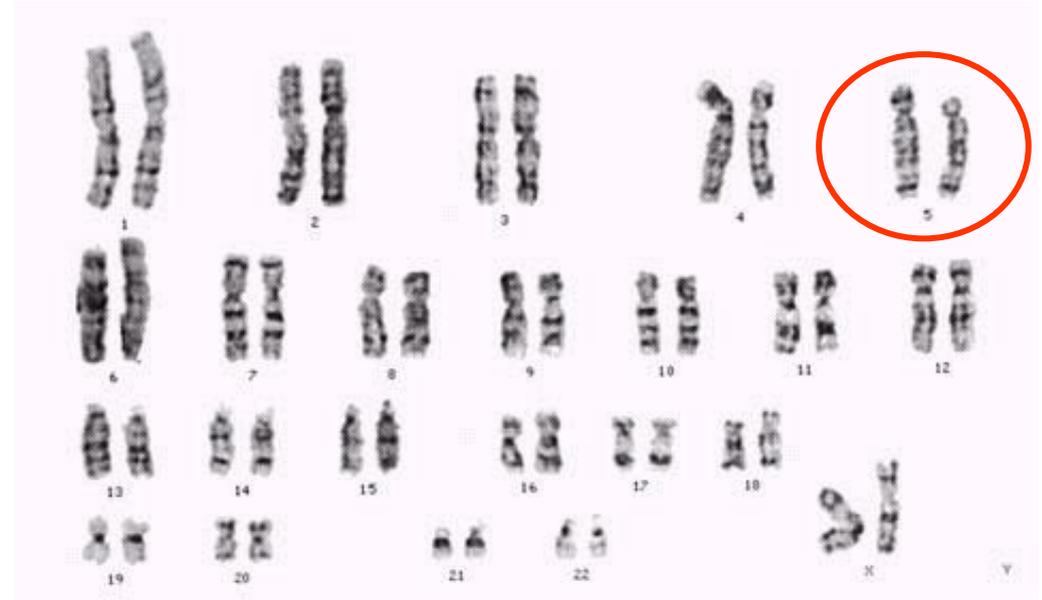
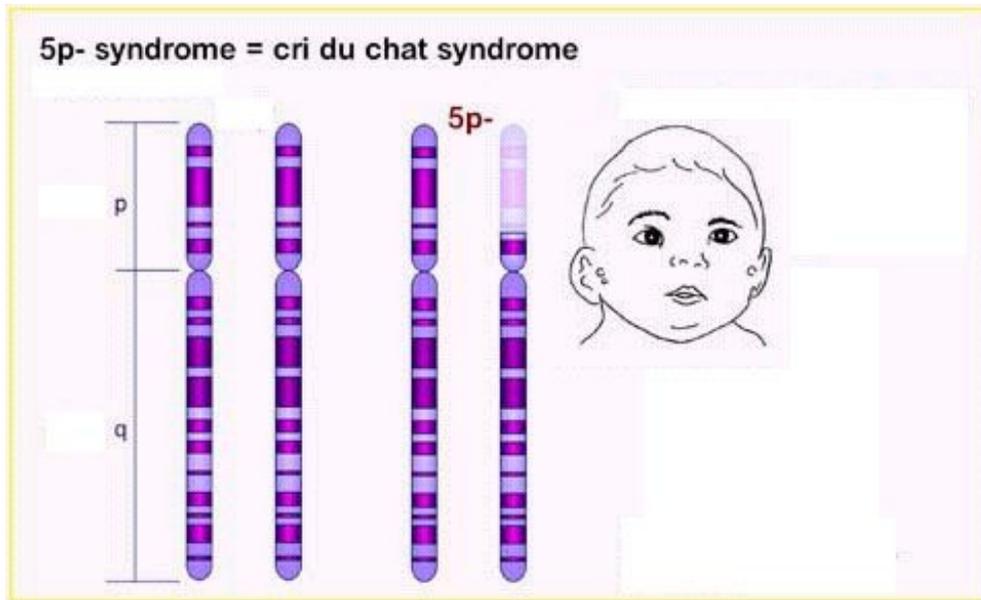


Figura 8.30. La sindrome di Klinefelter. Nota-

SINDROME DEL CRI DU CHAT

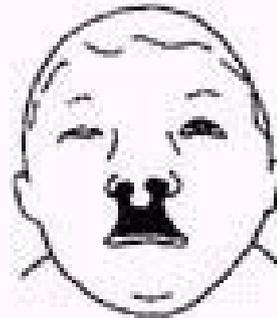
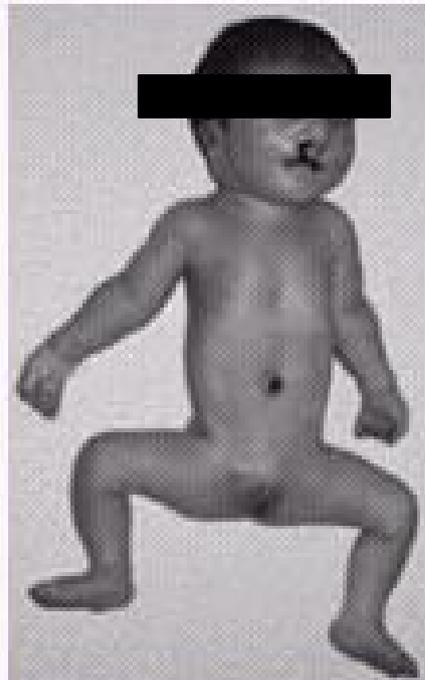


⇒ La sindrome del Cri-du -chat si manifesta con una alterazione del **cromosoma 5**. Il nome di questa sindrome deriva dal pianto dei bambini che portano questo cromosoma difettoso. Gli individui con questa malattia sono mentalmente ritardati, hanno un particolare aspetto del viso, e hanno breve speranza di vita.

Trisomy 13 syndrome

= Patau 症候群

脳奇形
口唇／口蓋裂
1/5000～6000

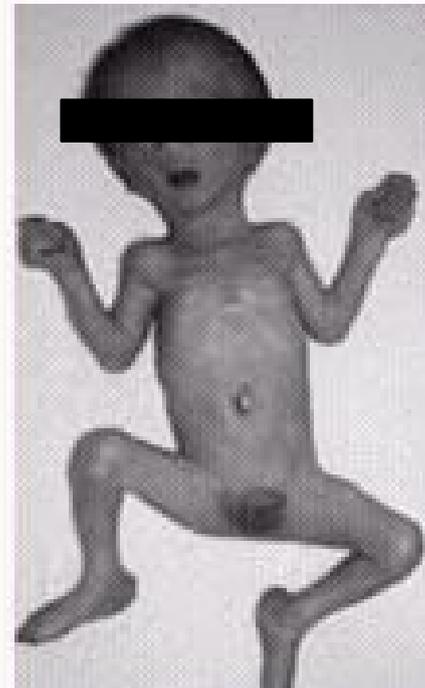


小・無眼球症、虹彩欠損、
小頭症、無噴腦症、
耳介低位、両眼隔離、
多指、心室中隔欠損、
心房中隔欠損、囊胎腎、
重複尿管、臍ヘルニア、
停留睾丸、發育不全、
精神発達遅滞、
白血球核付属物、
好中球過分葉

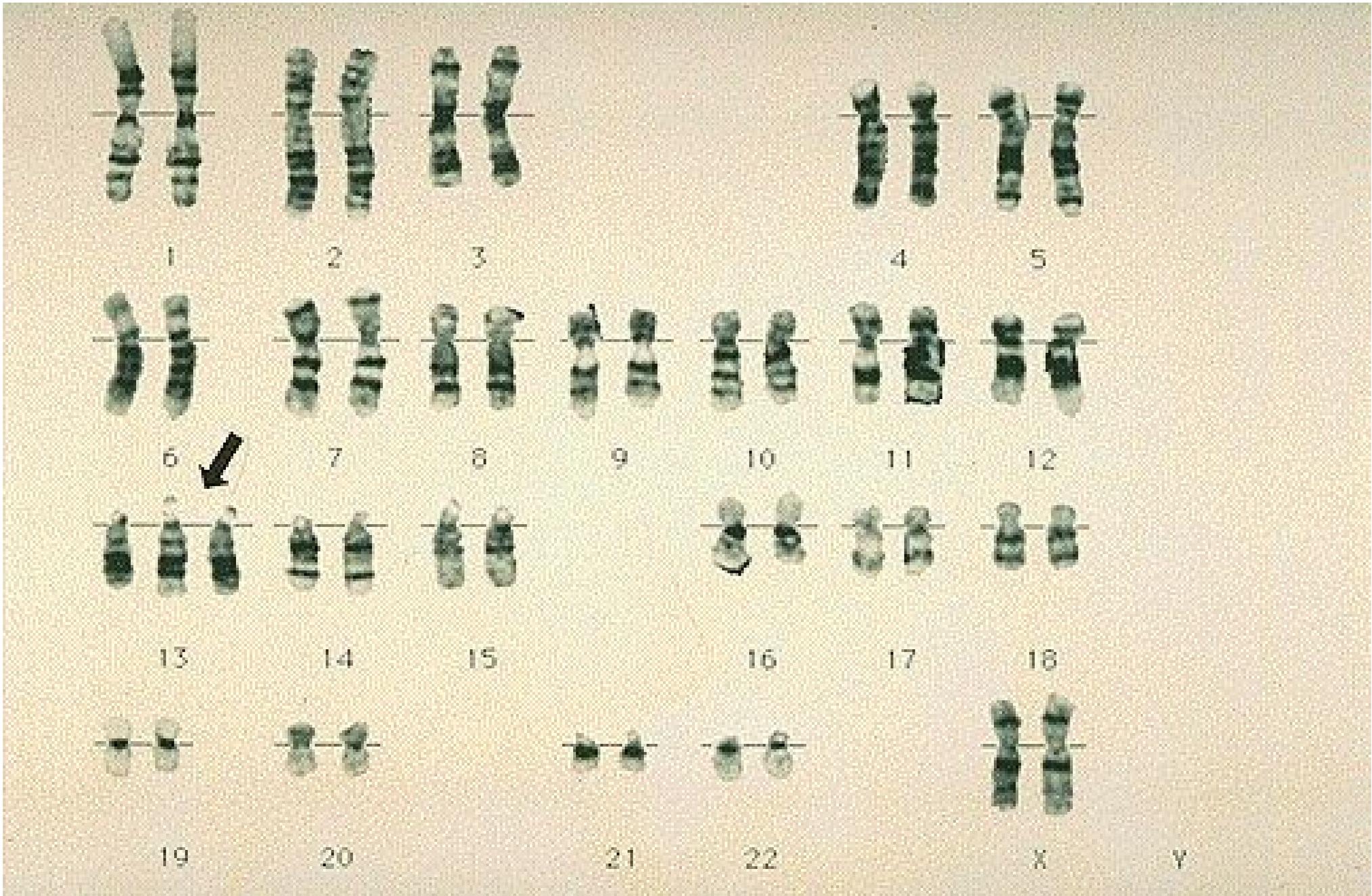
Trisomy 18 syndrome

= Edward 症候群

手指の重なり
女：男 = 3：1
1/3000～6000



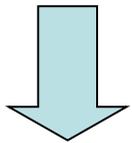
弓状眉、両眼隔離、
大泉門開大、後頸部突出、
耳介変形、耳介低位、
小顎、翼状頸、猿線、
指の屈曲拘縮、胸骨短小、
乳頭間隔離、動脈管開存、
心室中隔欠損、馬蹄腎、
重複尿管、Meckel 憩室、
狭骨盤、停留睾丸、
巨大陰核、筋緊張亢進、
踵の後方突出、
握り椅子状足、
短小背屈第1趾、
精神発達遅滞



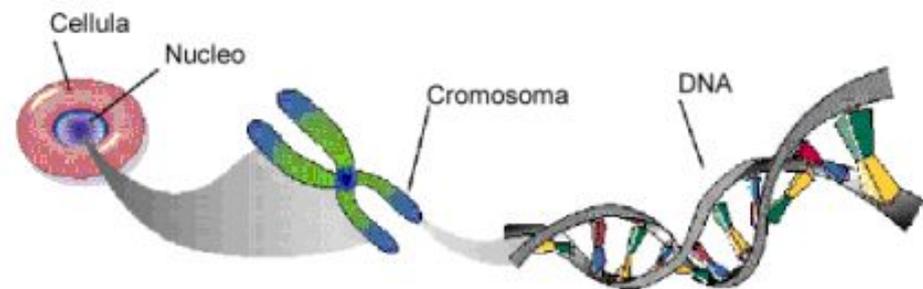
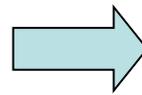
LO STUDIO DEI CROMOSOMI: CITOGENETICA

quando la citogenetica tradizionale non ce la fa...

La Citogenetica Molecolare

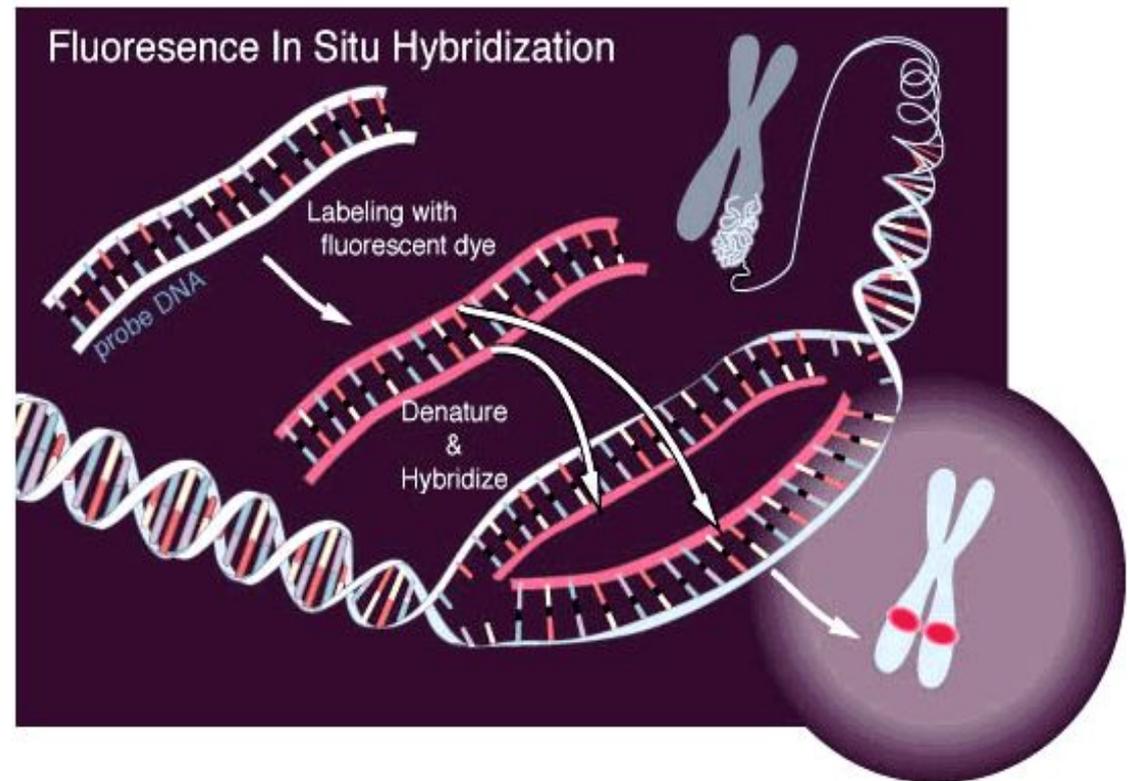
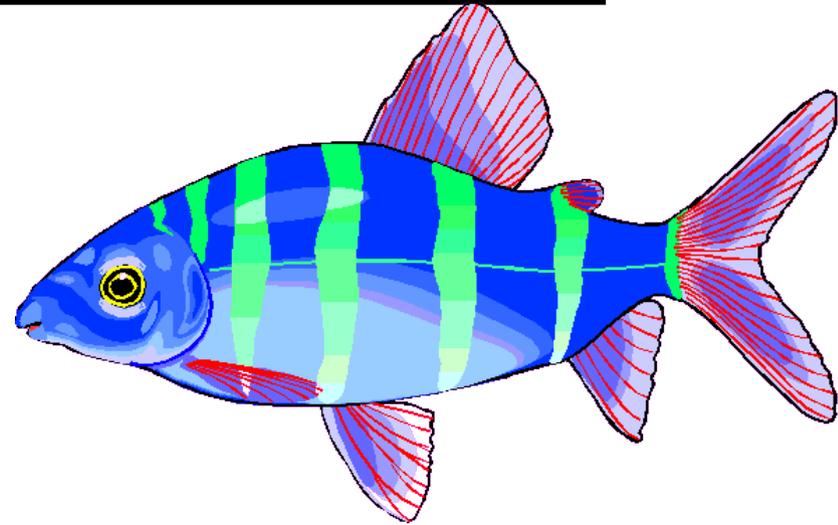


Abbina la possibilità di un'analisi del DNA, propria delle tecniche di biologia molecolare, con la struttura cromosomica il cui studio è oggetto della citogenetica classica.



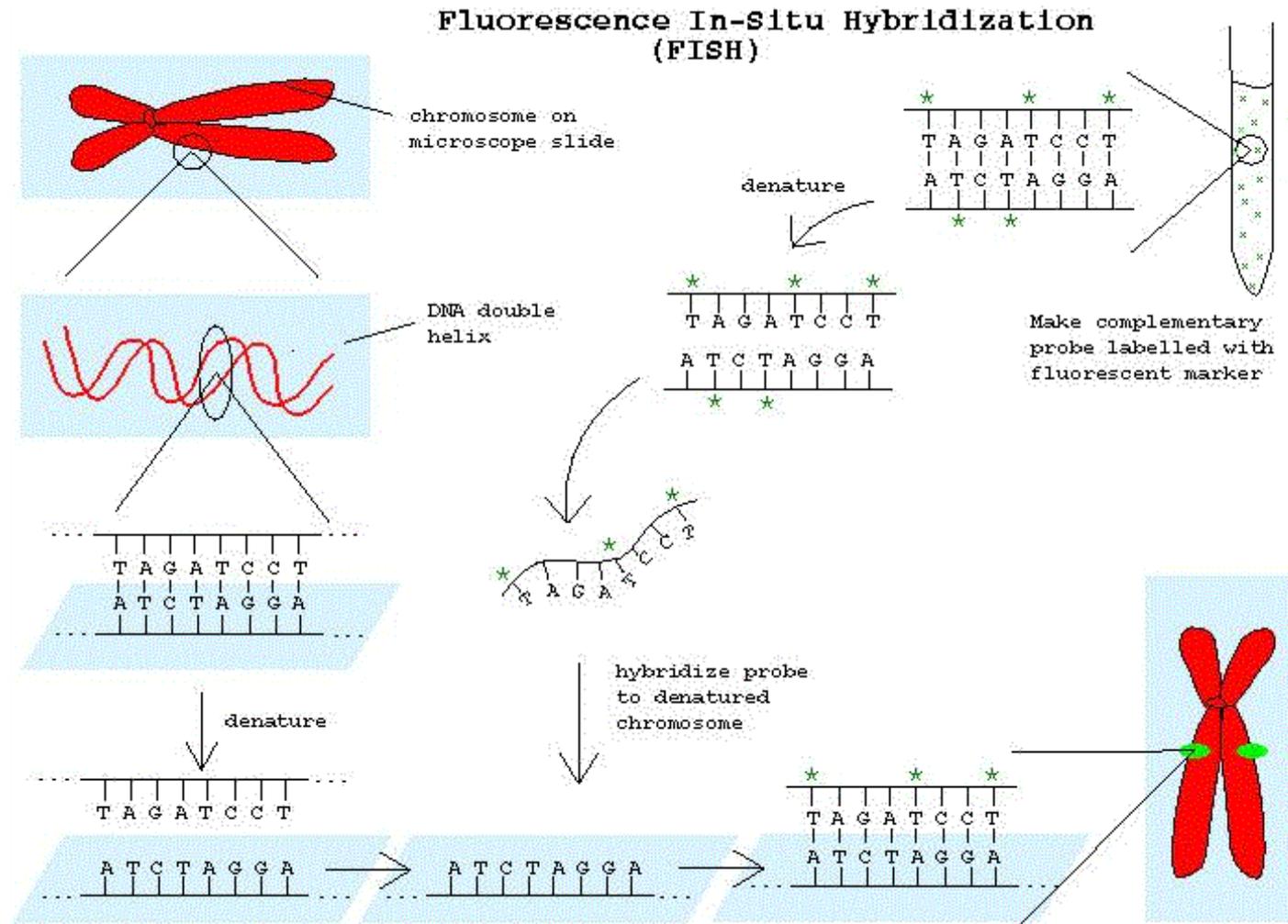
La Citogenetica Molecolare

Permette un'analisi mirata di una regione cromosomica consentendo di mettere in evidenza riarrangiamenti di alcune centinaia di chilobasi.

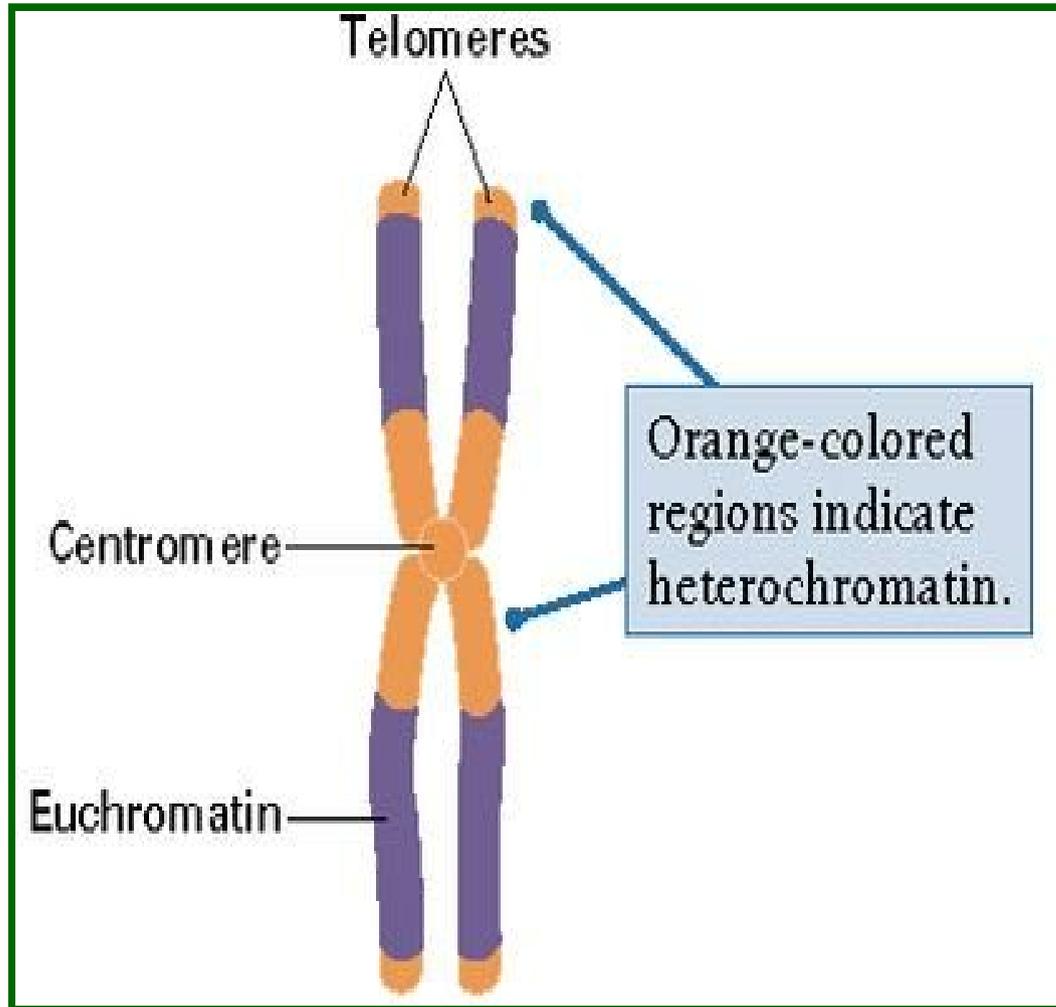


FISH (Fluorescence *in situ* hybridization)

- E' una tecnica di ibridazione che permette, dopo fissazione di metafasi e nuclei in interfase su vetrino, di identificare sequenze specifiche negli acidi nucleici.
- Tale identificazione avviene mediante sonde marcate in maniera non isotopica, impiegando fluorocromi che emettono a diverse lunghezze d'onda.



Nel cromosoma si distinguono:



TIPI DI SONDE

Sequenze ripetute:
alfa satellite
beta satellite
satelliti classici
telomeriche

Sequenze uniche:
DiGeorge
Prader Willi
Williams
ecc.

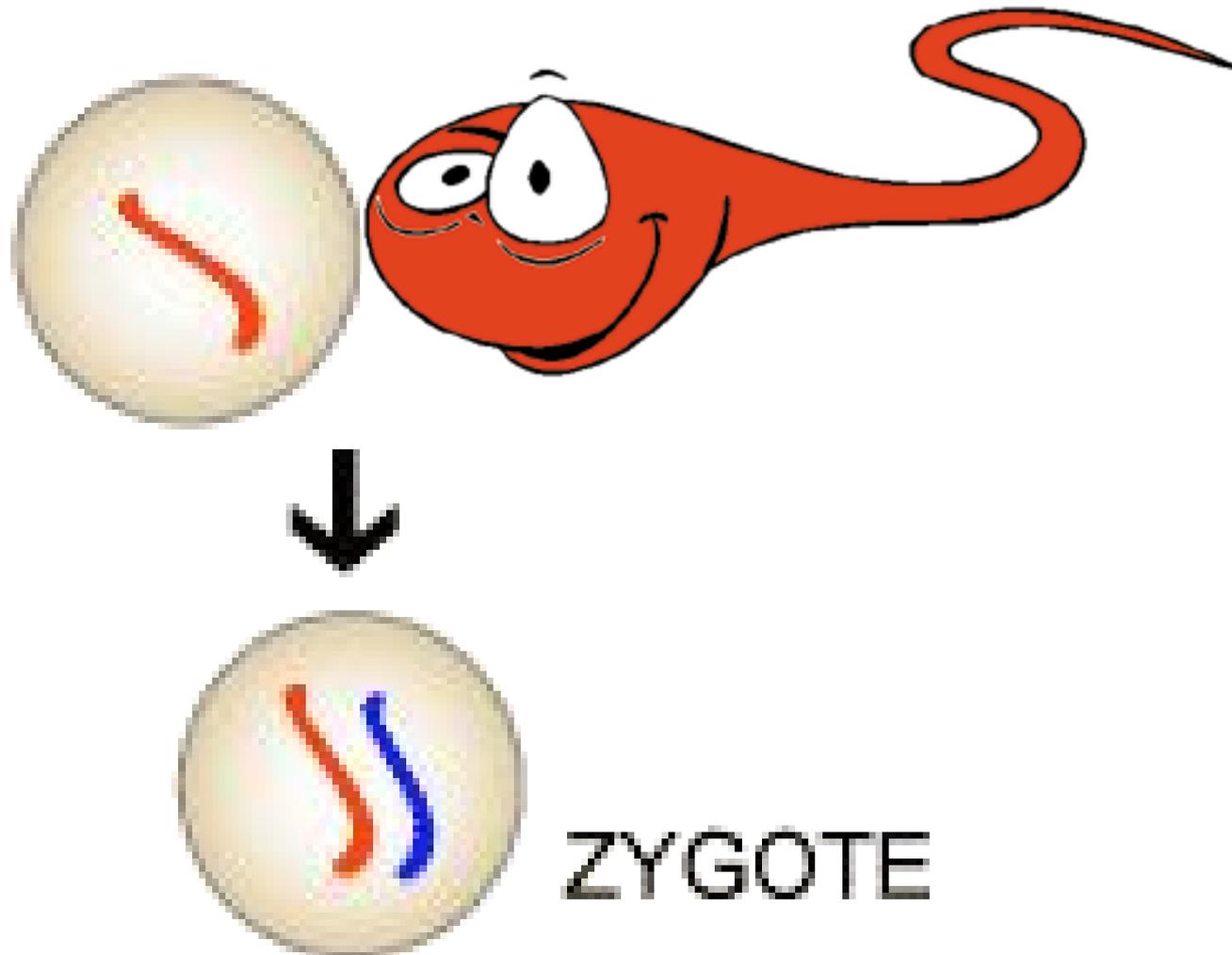
Painting

TIPI DI SONDE	ABERRAZIONI CROMOSOMICHE IDENTIFICABILI	MATERIALE IMPIEGATO
Sequenze ripetute	<ul style="list-style-type: none"> - Trisomie - Monosomie 	Nuclei in interfase
Painting	<ul style="list-style-type: none"> - Riarrangiamenti cromosomici - Identificazione di cromosomi marcatori 	Metafasi
Sequenze uniche	<ul style="list-style-type: none"> - Microdelezioni e duplicazioni - Riarrangiamenti cromosomici 	Metafasi e nuclei in interfase

Tecniche di citogenetica molecolare

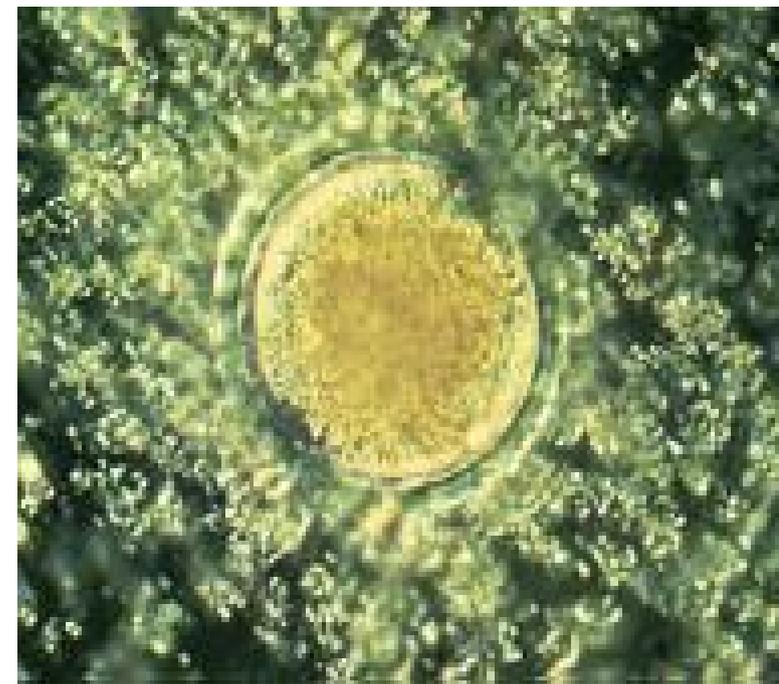
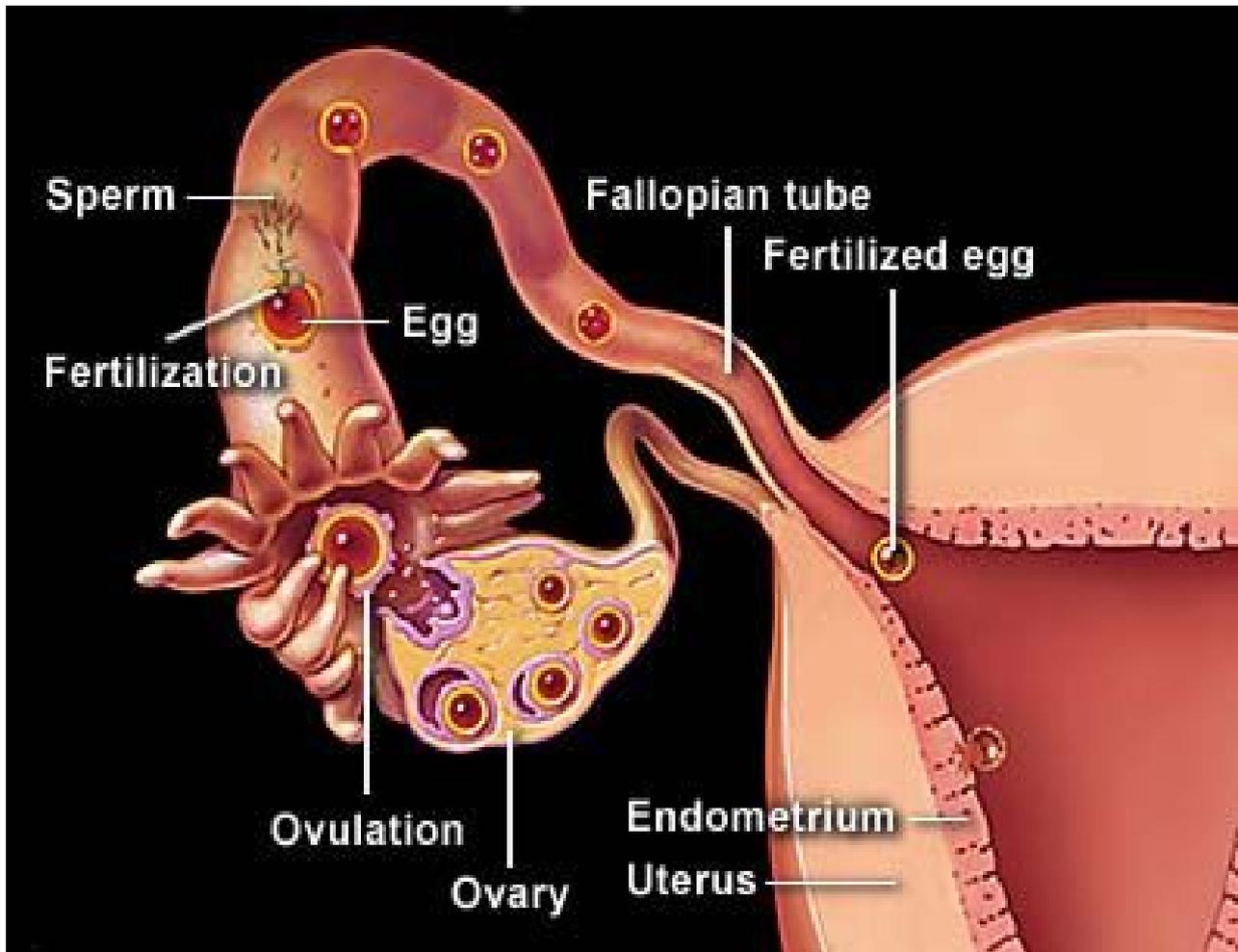
- **FISH** (fluorescence in situ hybridization)
- **PRINS** (primed in situ labeling)
- **PCR *in situ*** (polymerase chain reaction *in situ*)
- **CGH** (comparative genomic hybridization)
- ecc.

La fecondazione



Dove si verifica

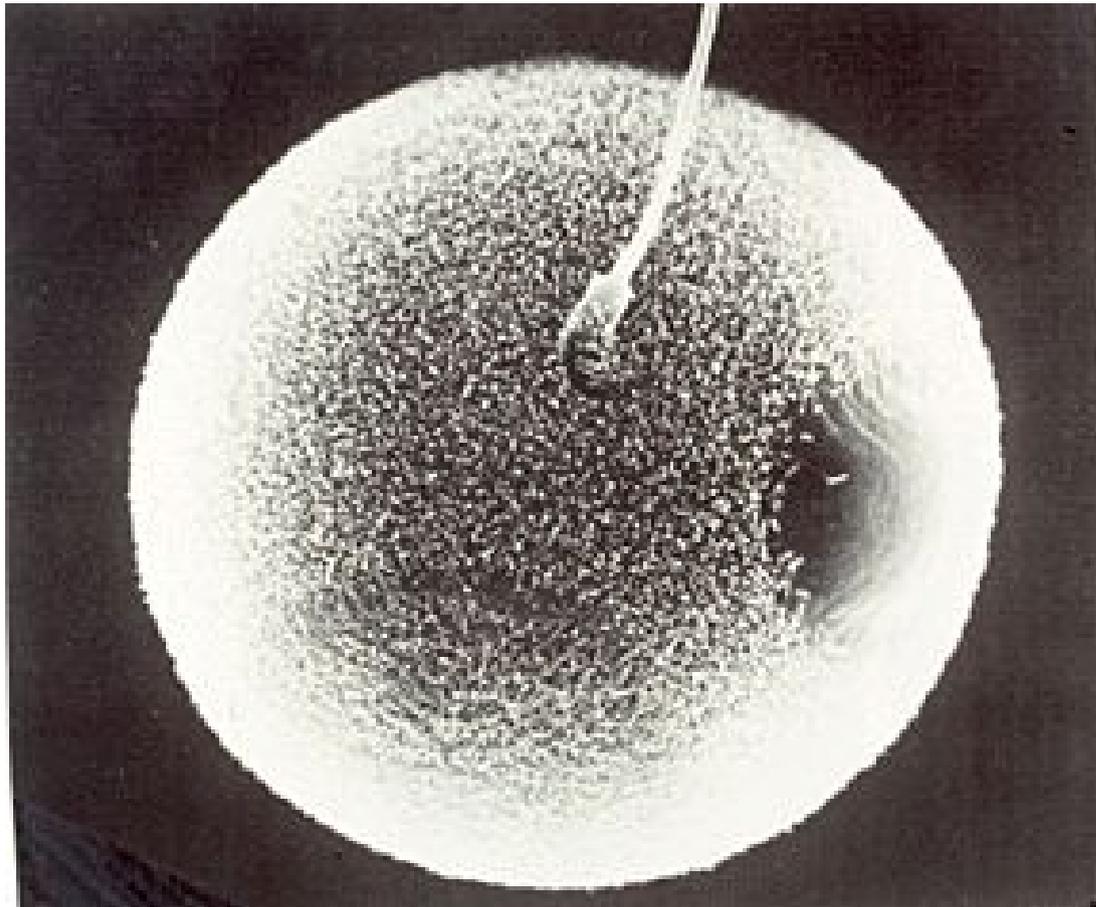
Negli organismi acquatici la fecondazione è ESTERNA. Noi abbiamo conservato la necessità che i gameti si incontrino in un mezzo acquoso.



Gli eventi della fecondazione

Una volta che i due gameti si sono incontrati nell'ambiente tubarico, la fecondazione richiede una serie ordinata di eventi:

I gameti devono essere entrambi maturi e ben differenziati



- **Capacitazione dello spermatozoo**

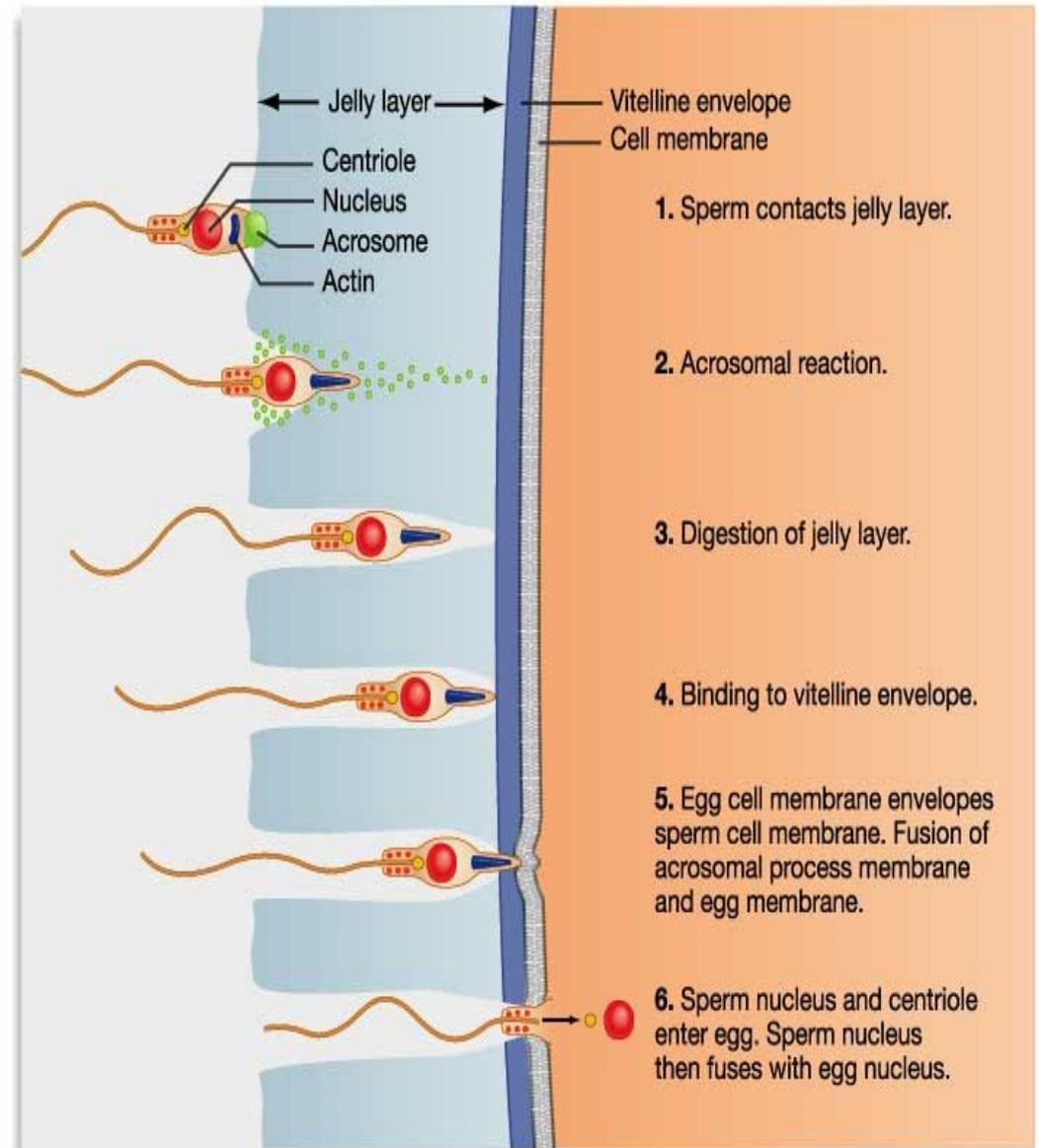
-
- **Penetrazione attraverso le cellule del cumulo ooforo**

-
- **Legame dello spermatozoo alla zona pellucida**

-
- **Reazione acrosomiale**

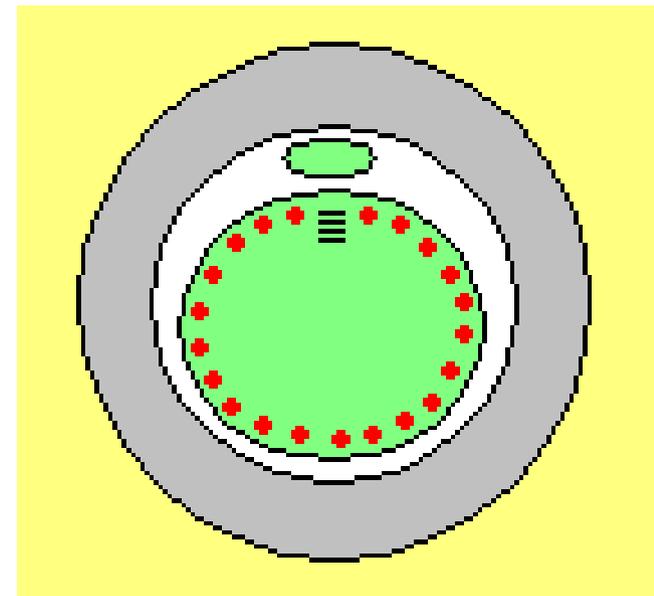
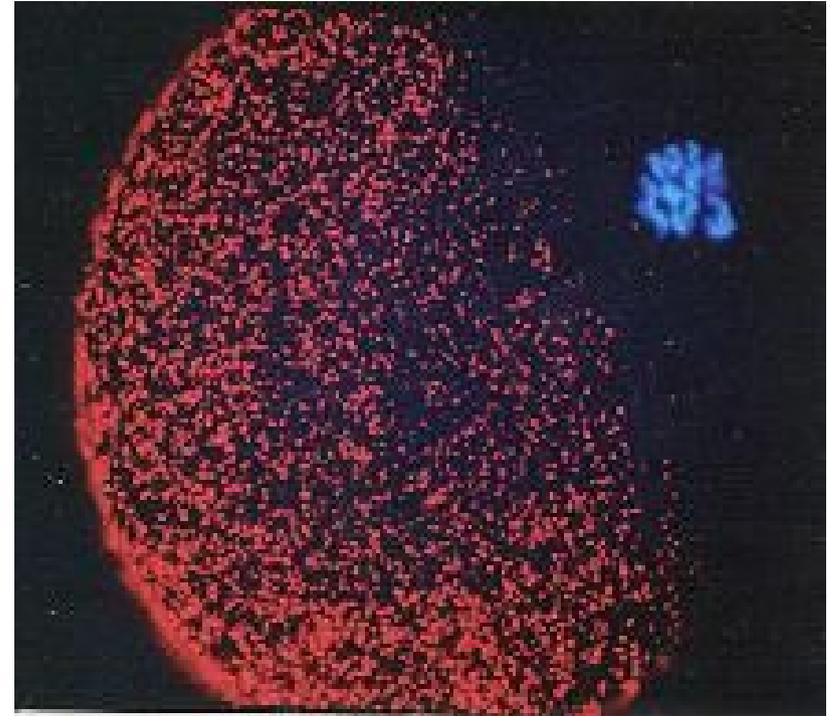
-
- **Penetrazione nella zona pellucida**

-
- **Legame alla membrana dell'ovocita**



La reazione corticale

La reazione corticale consiste in una massiccia esocitosi dei *granuli corticali* successiva all'attivazione dell'ovocita. I granuli corticali contengono una miscela di enzimi, tra cui diverse proteasi, che diffondono nella zona pellucida, inducendo la *reazione zonale*. Queste proteasi alterano la struttura della zona pellucida, rendendola impenetrabile da ulteriori spermatozoi. **blocco della polispermia.** (nessuno spermatozoo riuscirà più a penetrarvi) mediante distruzione dei recettori (alterazione di ZP3)



Eventi successivi alla fecondazione

In seguito al legame con la membrana plasmatica, lo spermatozoo penetra nell'ovocita. In particolare, la sua testa viene incorporata nel citoplasma. La membrana nucleare si disperde e il nucleo comincia a scambiare le protammine con degli istoni di origine materna, decondensandosi rapidamente. Un nuovo involucro nucleare circonda quindi il nucleo maschile.

Con lo spermatozoo, nella specie umana, entra anche il flagello, che fornisce il centrosoma dello zigote. I microtubuli dello spermatozoo si mescolano con quelli dell'ovocita, mentre i mitocondri vengono di norma distrutti.

Intanto il nucleo dell'ovocita ha completato la II divisione meiotica, con l'espulsione del II globulo polare..

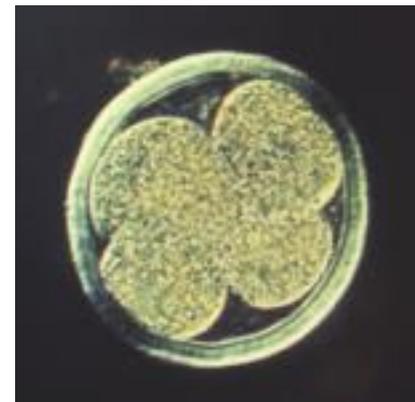
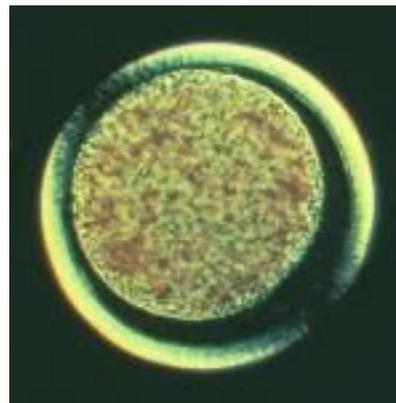
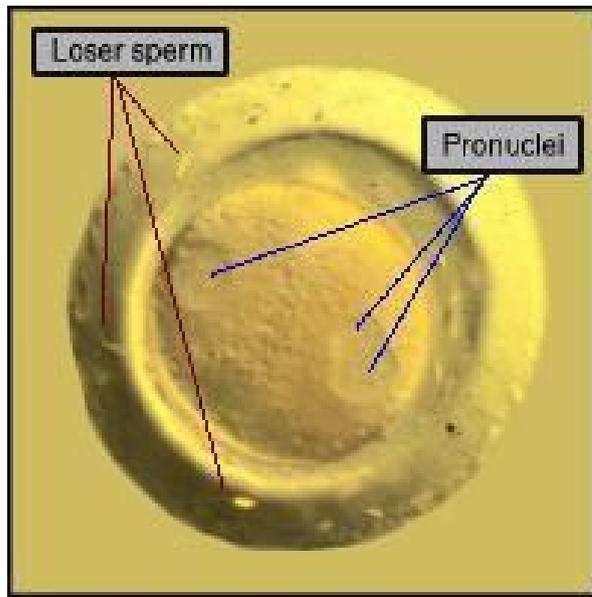
L'anfimissi

due nuclei aploidi, ora indistinguibili e denominati PRONUCLEI, vanno contemporaneamente ma indipendentemente in fase S, attraversano la fase G₂ ed entrano in mitosi.

L'unione dei due patrimoni genetici (anfimissi) ha luogo in metafase, dove i cromosomi dei due partners si mescolano, ricostituendo il patrimonio diploide.

Lo zigote, dividendosi, va a formare due *blastomeri*, poi quattro...

Il seguito è materia dell'embriologia!



EMBRIOLOGIA

**Studia lo sviluppo del nuovo individuo
dallo zigote alla nascita**

EMBRIOGENESI

Lo sviluppo embrionale è articolato in 3 fasi:

Segmentazione e Formazione della Blastula

Gastrulazione

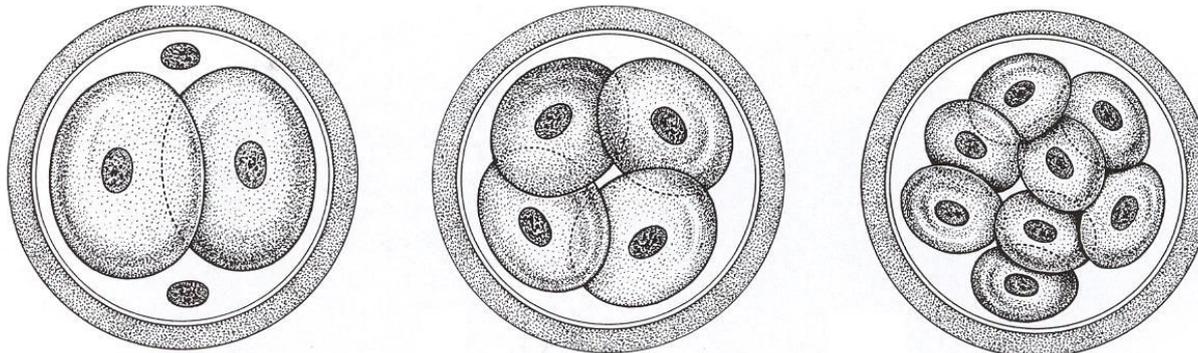
Neurulazione

Segmentazione

Serie di rapide divisioni mitotiche successive, che dividono lo zigote in cellule dette Blastomeri.

Sebbene il numero di cellule aumenti non si ha variazione di dimensioni rispetto allo zigote

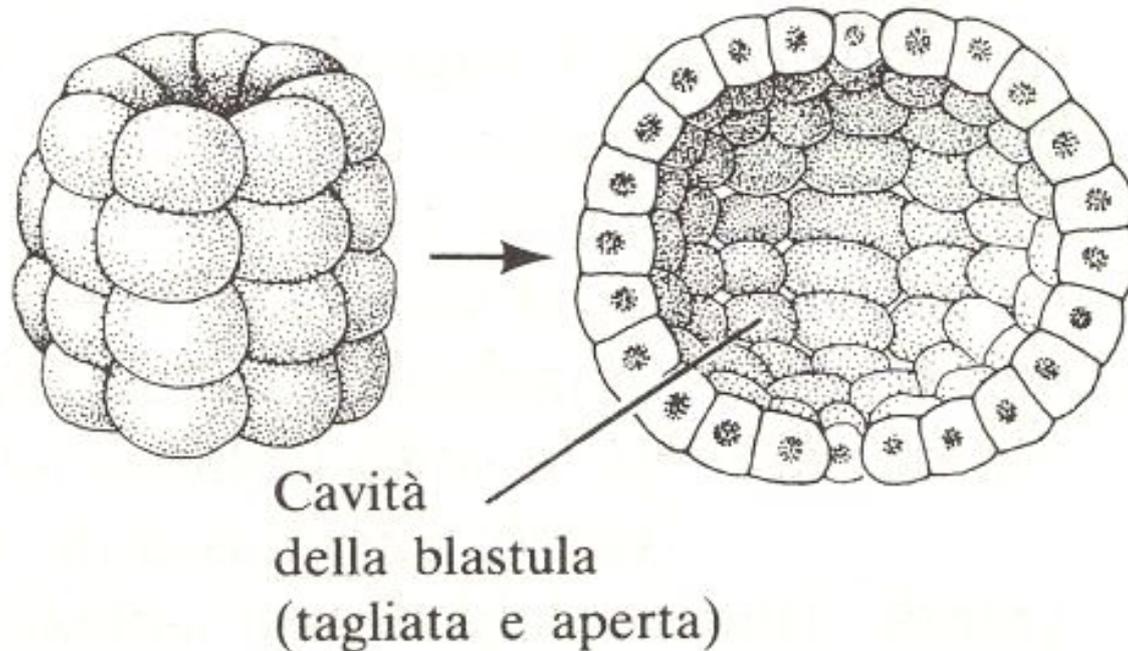
I blastomeri sono cellule man mano più piccole, in esse il volume occupato dal nucleo cresce rispetto a quello occupato dal citoplasma



Formazione della blastula

Le divisioni cellulari portano alla formazione di una sfera piena, la Morula che successivamente si cava e forma la Blastula.

La cavità interna alla Blastula è il blastocele

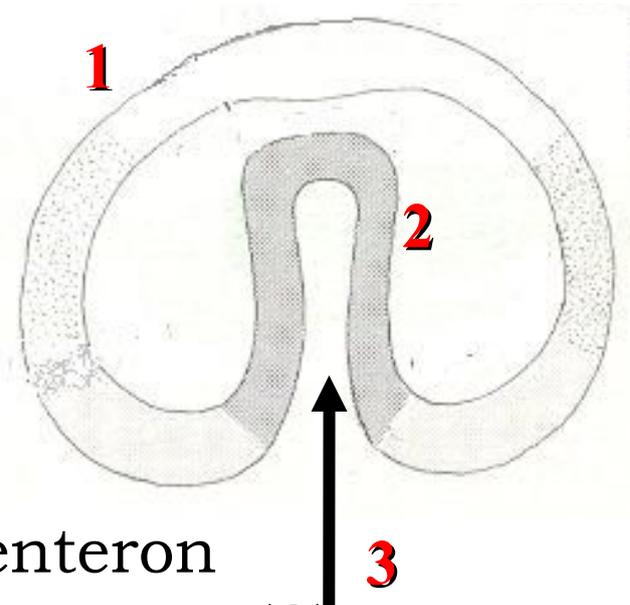


Gastrulazione

si differenziano i foglietti embrionali da cui origineranno i vari tipi di tessuti

Inizia con l'introflessione di un'area superficiale della blastula, la parte che entra all'interno si approfonda fino a toccare la superficie interna dell'area opposta al punto in cui si è formata l'introflessione

Questa struttura, la Gastrula, ha 2 strati cellulari, uno esterno, l'ectoderma (1) e uno interno, l'endoderma (2), la cavità di nuova formazione è l'archenteron l'apertura dell'archenteron è detta Blastoporo (3)



dal blastoporo



Origina la bocca dell'animale
Protostomi
(phyla: anellidi, artropodi e molluschi)



Origina l'ano dell'animale
Deuterostomi
(phyla: Echinodermi , Cordati, Emicordati)

Lo sviluppo della gastrula prosegue e si forma il terzo foglietto, **il Mesoderma**, tra Ectoderma e Endoderma

Da questi 3 foglietti

si svilupperanno i diversi tessuti, organi, sistemi

Classificazione degli uomini

Classificazione tassonomica

- Dominio
- Regno
 - Sottoregno
 - Superphylum
- Phylum (o Tipo o Divisione)
 - Subphylum (o Sottotipo o Sottodivisione)
 - Infraphylum
 - Superclasse
- Classe
 - Sottoclasse
 - Infraclasse
 - Superordine
- Ordine
 - Sottordine
 - Infraordine
 - Superfamiglia
- Famiglia
 - Sottofamiglia
 - Tribù
 - Sottotribù
- Genere
 - Sottogenere
- Specie
 - Sottospecie
 - Razza (zoologia) o Varietà (botanica)

Regno:	Animalia
Sottoregno:	Eumetazoa
Superphylum:	Deuterostomia
Phylum:	Chordata
Subphylum:	Vertebrata
Infraphylum:	Gnathostomata
Superclasse:	Tetrapoda
Classe:	Mammalia
Sottoclasse:	Theria
Infraclasse:	Placentalia
Superordine:	Euarthontoglires
Ordine:	Primates
Sottordine:	Haplorrhini
Infraordine:	Simiiformes
Superfamiglia:	Hominoidea
Famiglia:	Hominidae
Sottofamiglia:	Homininae
Tribù:	Hominini
Sottotribù:	Hominina
Genere:	Homo
Specie:	sapiens
Sottospecie:	sapiens

Nomenclatura trinomiale
Homo sapiens sapiens

Derivazione embrionale di alcuni tessuti, Organi ed apparati

Foglietto embrionale

Tessuti ed Organi

Ectoderma

Epidermide e derivati epidermici

(peli, ghiandole sebacee, mammaria)

Sistema nervoso

Mesoderma

Scheletro, muscoli, tessuto connettivo

Apparato circolatorio

Apparati escretore, genitale

Peritoneo e Mesenterici

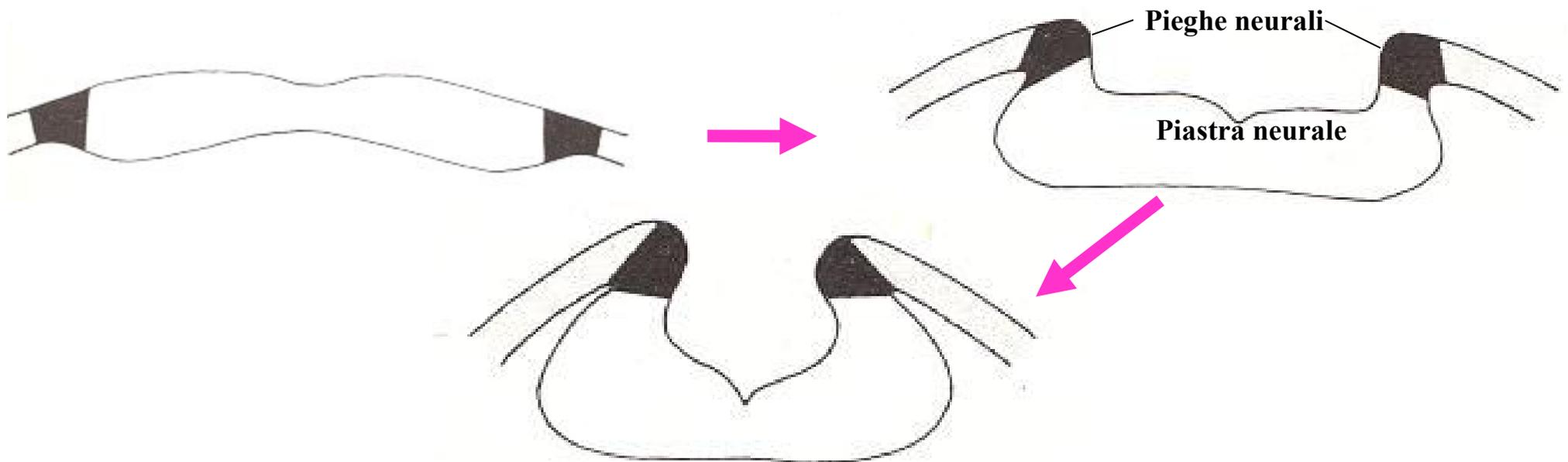
Endoderma

Fegato, pancreas

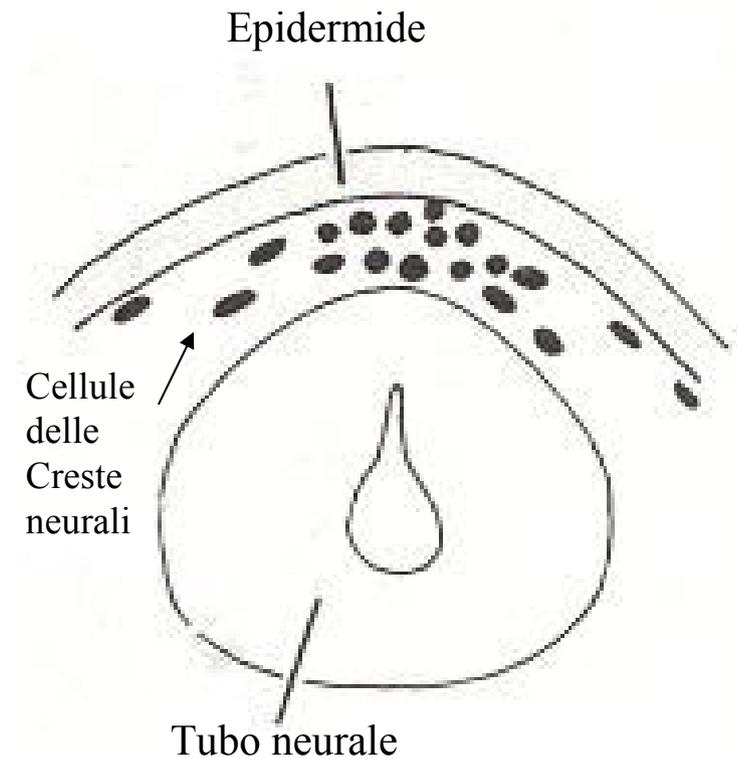
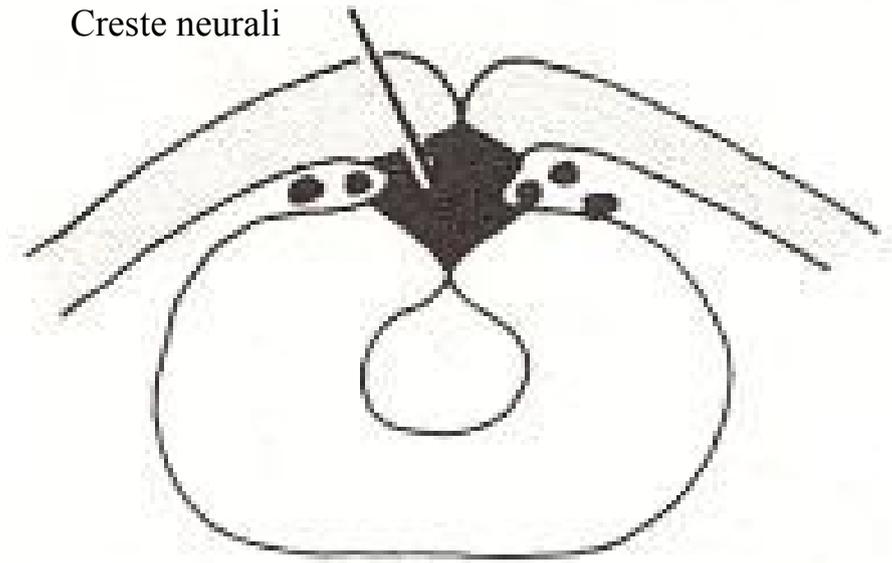
Neurulazione

Durante le ultime fasi della Gastrulazione un gruppo di cellule mesodermiche nella parte dorsale dell'embrione forma la notocorda.

Questa struttura induce nell'ectoderma sovrastante la formazione di una introflessione e poi di una doccia che si approfondirà ad originare il sistema nervoso



Durante questo processo alcuni gruppi di cellule (cellule delle creste neurali) migrano in altri punti dell'embrione per formare poi Gangli sensoriali, Cellule di schwann, melanociti e parti di alcuni organi



DIFFERENZIAMENTO E COMUNICAZIONE TRA CELLULE

-

LE CELLULE STAMINALI

Cosa è il differenziamento?

Con questo termine si intende il processo che porta una cellula a un fenotipo “maturo” e funzionale, ossia che la porta a svolgere le sue funzioni specifiche, che di norma sono dipendenti dall’acquisizione di una specifica morfologia e localizzazione corporea.

Come differenziano le cellule? / 1

L’acquisizione del differenziamento è di norma un processo a più passaggi, che porta a un progressivo *restringimento* delle potenzialità differenziative di una cellula *pluripotente* (ossia con molteplici potenzialità differenziative). Di norma tale processo è accompagnato da una progressiva **perdita di potenziale moltiplicativo** e basato sulla **trascrizione selettiva dei geni**. Il differenziamento è un processo di norma *irreversibile*, anche se vi sono “eccezioni”

Come differenziano le cellule? /2

Questo processo è governato da *segnali* che provengono da altre cellule dell'organismo (segnali solubili, ormoni o *fattori di crescita*), da cellule vicine (segnali cellula-cellula) o dalla matrice extracellulare

Di norma i vari passaggi del differenziamento sono governati da diversi segnali

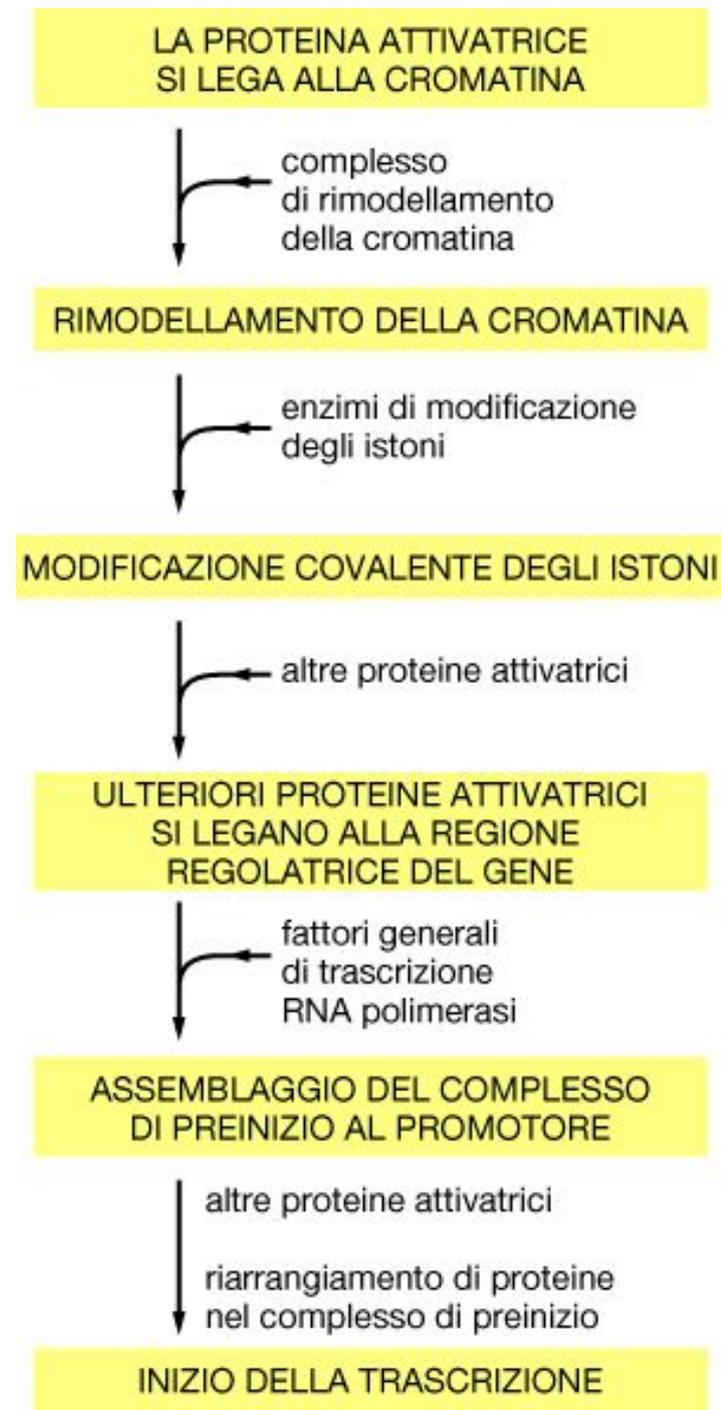
Spesso la cellula risponde con altri segnali: il differenziamento embrionale è un processo di progressiva acquisizione di specializzazione di *tutta la regione interessata* e si attua *in loco*

Come differenziano le cellule? /3

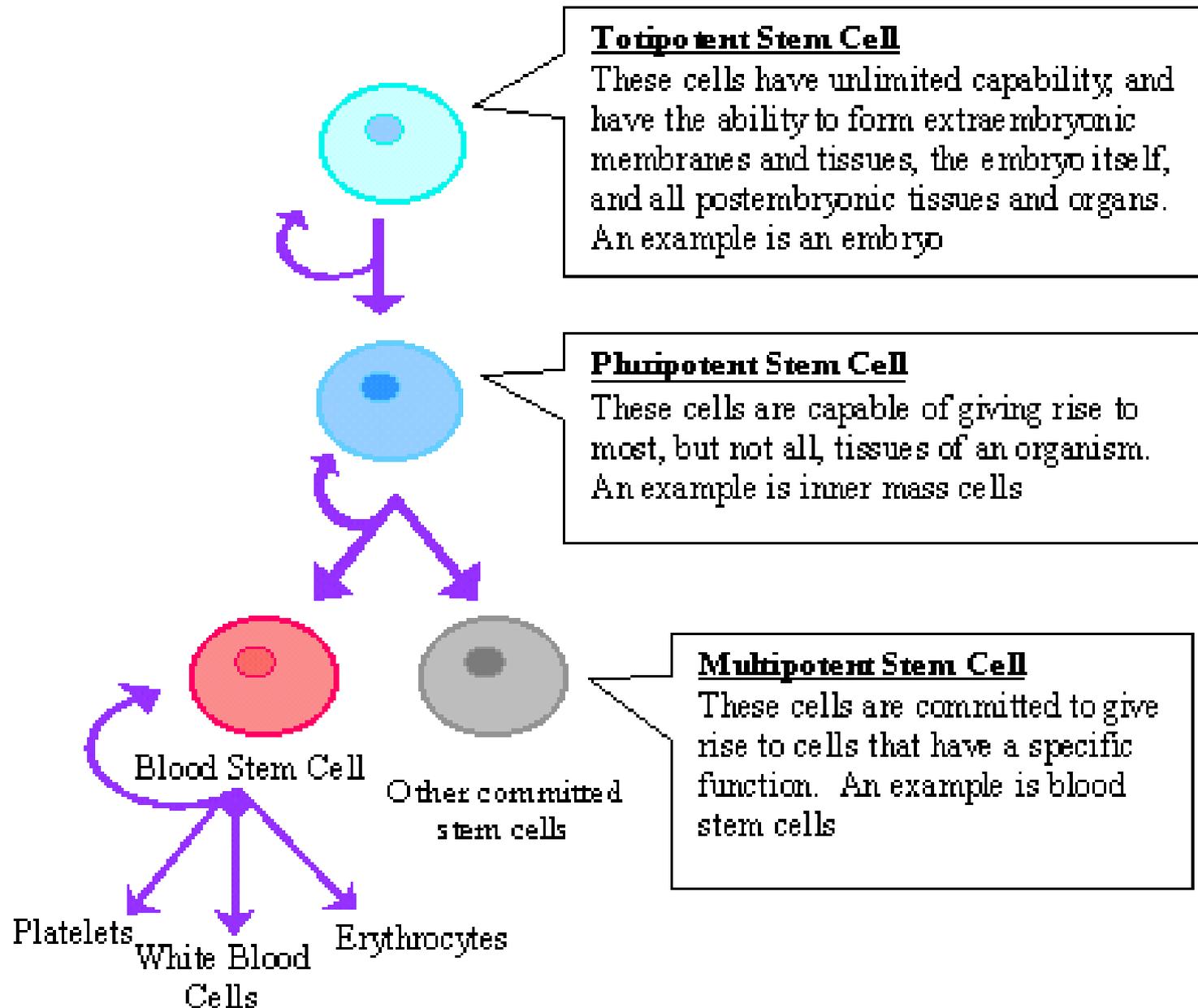
Il differenziamento viene trasmesso alle cellule figlie

I segnali influiscono sull'espressione genica della cellula, per lo più agendo su fattori di trascrizione o su repressori

In ultima analisi, il differenziamento deriva dall'espressione differenziale dei geni che determinano una specializzazione della cellula stessa



Cellule toti- pluri- multipotenti



Cellule staminali

Sono dotate di capacità di **autorinnovamento**.

Sono in grado di differenziare dando luogo a uno o più tipi di cellule mature.

Le **cellule staminali embrionali** derivano da blastocisti (stadio precoce pre-impianto) e sono toti- o pluri-potenti.

Le **cellule staminali adulte o somatiche** derivano da tessuti adulti e sono pluri- o multi-potenti.

Entrambi i tipi di cellule possono essere coltivati *in vitro* e indotti a differenziare.

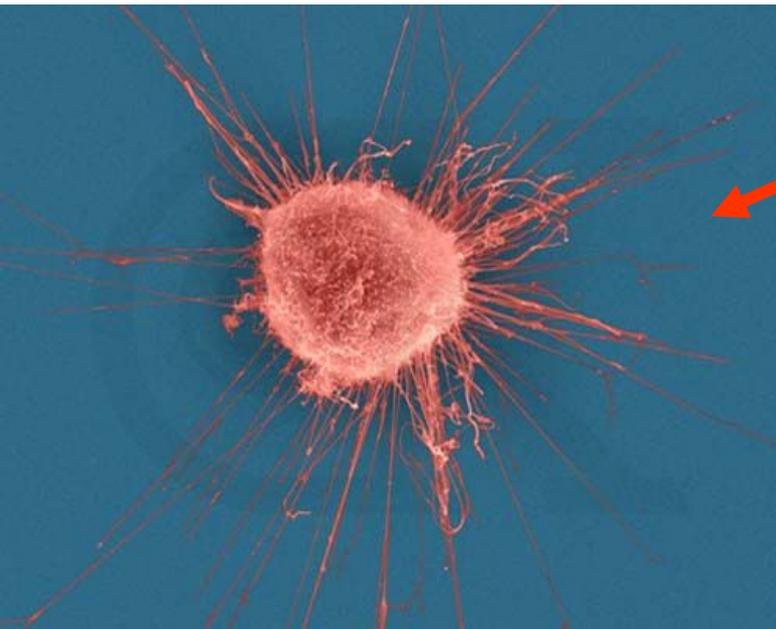
Programmare e Riprogrammare una Cellula Staminale mediante:

SDIFFERENZIAMENTO: si induce una cellula già parzialmente differenziata a perdere le sue caratteristiche specifiche per ritornare ad essere una cellula meno differenziata;

TRANSDIFFERENZIAMENTO, in seguito allo sdifferenziamento la cellula è quindi indotta a differenziarsi in un tipo cellulare diverso.

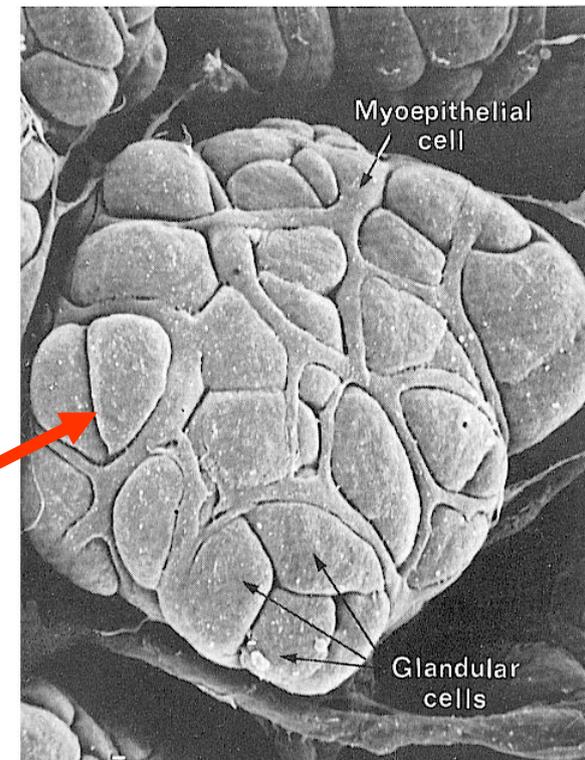
Le “eccezioni”

1) Le cellule cancerose spesso “fanno un passo indietro”, nel senso che perdono alcuni aspetti terminali del differenziamento, divenendo morfologicamente poco riconoscibili e perdendo funzionalità, mentre acquisiscono nuovamente capacità illimitate di proliferazione.

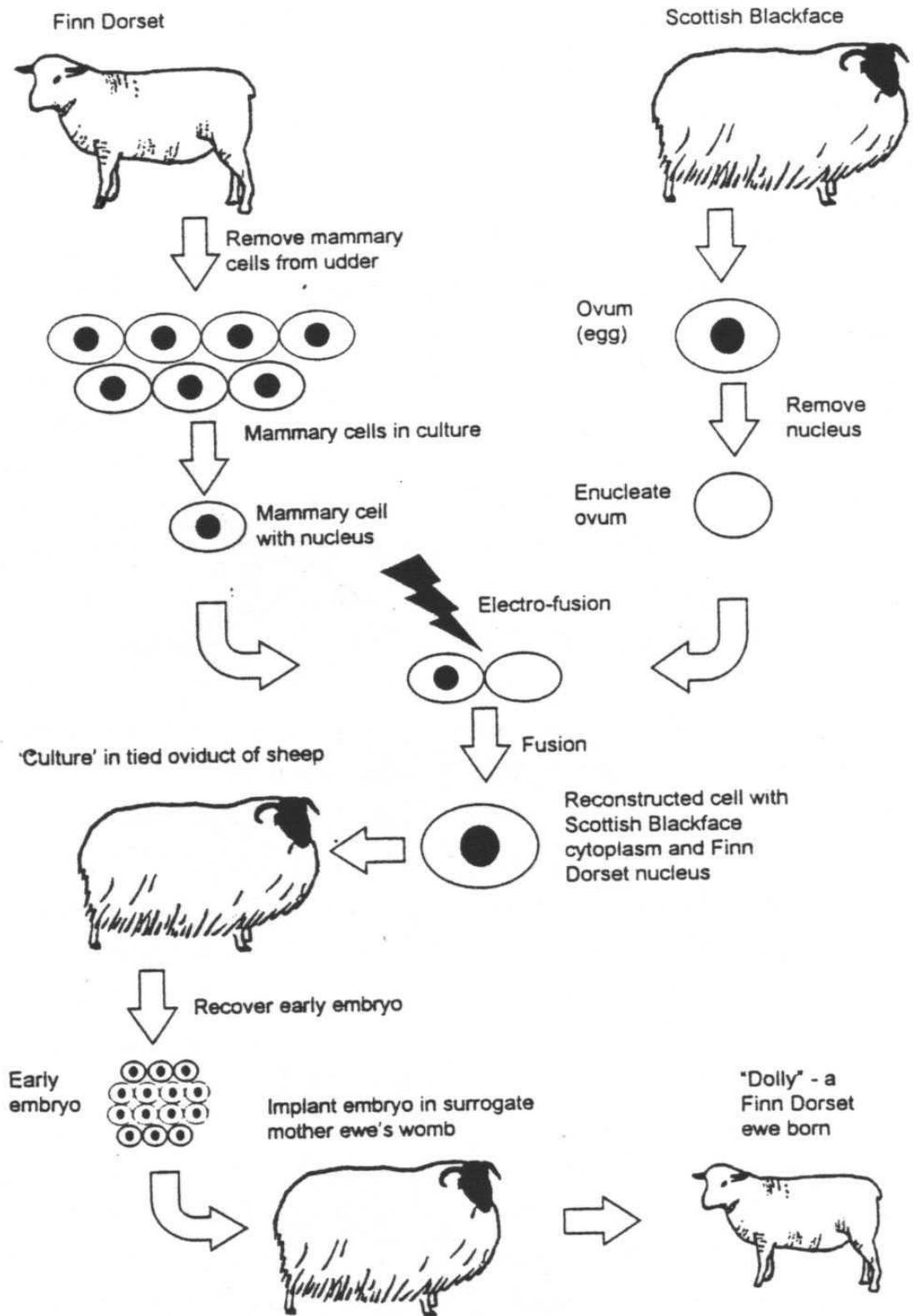


Una cellula di un
tumore mammario

Cellule normali della
ghiandola mammaria



2) La clonazione della pecora Dolly (e, in seguito, di altri mammiferi) è stato eseguito sostituendo il nucleo di una cellula somatica differenziata (una cellula mammaria) con il nucleo di una cellula uovo matura.



3) Se si fanno fondere globuli rossi di pollo (nuclei presenti ma inattivi) con cellule umane cancerose, le cellule ibride cominciano ad esprimere proteine di pollo precedentemente non espresse.

Questi esperimenti dimostrano che il differenziamento è regolato da elementi (proteine, RNA) presenti nel citoplasma.